

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Grange-Blanche"

— —
Année 1978 - N° 277
— —

LA PHOTOCHEMIOThÉRAPIE ORALE

EN DERMATOLOGIE

(Psoriasis excepté)

*

Travail de la Clinique Dermatologique

Professeur J. THIVOLET — Docteur H. PERROT

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 29 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude SANNWALD

née le 19 Mai 1950 à Lyon 7^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0014

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Grange-Blanche"

— — —
Année 1978 - N° 277
— — —

**LA PHOTOCHEMIOThÉRAPIE ORALE
EN DERMATOLOGIE
(Psoriasis excepté)**

*

Travail de la Clinique Dermatologique
Professeur J. THIVOLET — Docteur H. PERROT



THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 29 Juin 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude SANNWALD

née le 19 Mai 1950 à Lyon 7^e

UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

1871

LA PHOTOCOPIE
DE
LA BIBLIOTHEQUE

DE LA BIBLIOTHEQUE
DE LA BIBLIOTHEQUE



THESE

LA BIBLIOTHEQUE
DE LA BIBLIOTHEQUE
DE LA BIBLIOTHEQUE

DE LA BIBLIOTHEQUE

DE LA BIBLIOTHEQUE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - Lyon 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : Monsieur P. BRULA

- o -

Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Professeur B. SALLE

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur R. MORNEX

Lyon-Sud : Directeur : Professeur J. NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur J.P. NEIDHARDT (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

Techniques de Réadaptation : Directeur : Professeur A. MORGON

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur BIZOLLON

Sciences Odontologiques : Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Docteur J.J. COMTET (M.C.A.)

Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur P. PICARD

Physique : Directeur : Professeur DELMAU J.

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Directeur : Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Directeur : Professeur WORDE J.F.

I.U. de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur A. VILLE

I.U. de Technologie n° 2 : Directeur : J. GALLET

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKOW

Mécanique : Directeur : Mlle le Professeur COMTE-BELLOT G.

Observatoire : Directeur : M. MONNET G.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Assesseurs : Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

A mes grands-parents

A mes parents

A Jacques ROBIN, mon mari

A toute ma famille

A tous mes amis

en témoignage de mon affection.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Il nous a fait le grand honneur de présider
notre jury de thèse.

Nous le remercions de la confiance qu'il
nous a accordée en nous proposant ce travail.
Nous espérons ne pas le décevoir.

Qu'il nous permette de l'assurer de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

A nos juges :

Monsieur le Professeur D. COLOMBE

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il a accepté d'être notre juge.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Nous l'assurons de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

Nous l'assurons de nos respectueux sentiments.

A Monsieur le Docteur J.P. ORTONNE

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance
pour le concours qu'il nous a apporté à la réalisation de ce travail.

Nous sommes heureux de le remercier et de
lui dire notre admiration.

A ceux qui ont participé à l'élaboration de ce
travail

Madame le Docteur HERMIER

Monsieur le Docteur SOUTEYRAND

Nous voudrions également remercier

Madame BILLAN

Monsieur MIRABEL.

INTRODUCTION

SOMMAIRE

I - Pourquoi parler de photochimiothérapie en dehors du psoriasis ?

A/- Le cas particulier du vitiligo et des leucodermies déjà traités par héliochimiothérapie.

B/- Les tentatives antérieures d'héliothérapie en dermatologie.

C/- Les arguments théoriques liés au mode d'action de la photochimiothérapie

1- Action érythémale et pigmentaire

a) action des UV sur la peau

b) action de l'association psoralène-UVA

2- Mécanisme d'action à l'échelon moléculaire

a) in vitro

b) in vivo

3- Photochimiothérapie et cellules extracutanées

a) action sur les lymphocytes

b) photochimiothérapie et cellules tumorales

II - Rappel sur la photochimiothérapie

A/- Définition et principe

B/- Applications

III - Méthode de traitement utilisée pour ce travail

A/- Matériel

1- Source de lumière

2- Psoralène

B/- Protocole

- 1- Dose de 8-MOP
- 2- Exposition
- 3- Schéma thérapeutique

C/- Malades étudiés

<u>VITILIGO ET LEUCODERMIES</u>	39
Vitiligo	41
Leucodermies	63
<u>PARAPSORIASIS ET MYCOSIS FONGOÏDE</u>	67
Parapsoriasis en plaques	71
Mycosis fongoïde	85
Parapsoriasis en gouttes	113
<u>LICHEN PLAN</u>	123
<u>ECZEMAS</u>	127
Eczéma atopique	
Eczéma microbien	
Dyshidrose	
<u>DIVERSES DERMATOSES</u>	171
Prurit essentiel	
Nevrodermite	
Prurigo	
Dermite séborrhéïque	
Acné	
Pelade décalvante	
Maladies de surcharge	
Amylose cutanée	
Mucinoïse folliculaire	
Mastocytose	
Verrues séborrhéïques	
<u>AUTRES APPLICATIONS DE LA PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE</u>	197
<u>MECANISMES D'ACTION DE LA PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE</u>	
(Hypothèses)	201
<u>CONCLUSIONS</u>	219

RECHERCHES

La photochimiothérapie orale, nouvelle méthode thérapeutique associant l'action des ultraviolets longs ou U.V.A. et d'une substance photosensibilisante (8-méthoxypsoralène) absorbée par voie orale a été mise au point par PARRISH en 1974 (59).

Efficace dans le traitement du psoriasis, elle a donné lieu à de nombreux essais thérapeutiques en dehors de cette indication.

Son principe, utilisé depuis fort longtemps dans le traitement du vitiligo, a été très amélioré et est beaucoup mieux connu, bien que de nombreux points restent encore obscurs.

A la Clinique Dermatologique de l'Hôpital Edouard Herriot, la photochimiothérapie est utilisée depuis juin 1975 dans le traitement du psoriasis (thèse de M.S. COUSSA) (16) et depuis 1976 dans le traitement d'autres dermatoses, soit déjà connues pour être améliorées par cette méthode et en particulier le vitiligo, soit non soumises à la photochimiothérapie jusqu'ici.

Le but de ce travail est d'apporter les résultats de ces essais thérapeutiques, en dehors du psoriasis.

Généralités

1-Comment a t on été conduit à utiliser la photochimiothérapie en dehors du psoriasis

A - Le cas particulier du vitiligo et des leucodermies déjà traités par héliochimiothérapie :

Le vitiligo est une dermatose connue depuis des temps immémoriaux. La plus ancienne information concernant celui-ci remonte aux écrits de la médecine pharaonique dans l'Ebers Papyrus (environ 1500 avant J.C.) où étaient décrites deux affections atteignant la pigmentation cutanée, la lèpre et le vitiligo (20-22). Les Hindous, dans l'ancien système de médecine Ayurvedic, rapportent l'utilisation à la fois locale et générale de figues, recommandée en association à une exposition solaire. La référence à un traitement des dépigmentations par des graines de "Bavachee" ou "Vasuchika", actuellement identifiées comme le *Psoralea corylifolia* (26) a pu être retrouvée dans le livre sacré des Indes, l'Atharva Veda (environ 1400 avant J.C.) (22-91), et dans d'autres traités médicaux hindous ou bouddhistes (Bower) (environ 200 après J.C.) et des manuscrits chinois de la période SUNG (environ 700 après J.C.) (26).

Au XIII^e siècle, IBN EL BITAR (22-35) a décrit dans son livre "Mofradat El Adwiya" le traitement du "baras" [mot signifiant peau blanche en arabe, et mentionné dans le Coran (chapitre 3, verset 8 et chapitre 5, verset 109)], utilisant des graines d'Aatrillal", identifiée plus tard comme l'Ammi majus Linn, plante trouvée en abondance dans la vallée du Nil. Il a mentionné que l'usage de cette plante était déjà connu par la tribu berbère "Ben Shoeib" qui vendait cette drogue aux personnes atteintes de vitiligo, mais qui en gardait la composition secrète.

L'Aatrillal, connue en Egypte sous le nom de "Regl El Ghorab", "Gazar El Shytan" et "El Khella El Shytani" a été appelée "Ammi" par GALLEN (1) car son fruit ressemblait à celui du celeri (Ammi visnaga Linn) également utilisé pour le traitement de leucodermies. IBN EL BITAR utilisait la plante seule ou mélangée à d'autres plantes.

Il a décrit le mode d'administration. Le sujet restait sous un soleil intense, exposant la zone dépigmentée, pendant une ou deux heures jusqu'à apparition de sueur. Après vésiculation et réépidermisation résultait une repigmentation. Cependant avec des doses trop fortes ou trop fréquentes d'aatrillal, les sujets présentaient des maux de tête, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des brûlures gastriques, des malaises, de l'asthénie, des dermatites exfoliatrices et quelquefois une néphrite ou un coma (22-24-44).

EL SHERIF, cité par ABU SHADY (1), a décrit des guérisons de "bohak" (vitiligo) par des mélanges de peau de serpent et de feuilles de Ruta.

L'utilisation de l'aatrillal dans le traitement du vitiligo continuait au XXe siècle, en particulier par les guérisseurs du Moyen-Orient. Intrigués par ce succès, un groupe de savants de l'Université du Caire a commencé des études pharmacologiques de la poudre d'aatrillal dans les années 40.

En 1948, FAHMY et ABU SHADY (24-25) ont isolé 3 composés cristallins de la poudre d'Ammi majus, qu'ils ont nommé Ammoïdine (8-méthoxypsoralène), Ammidine (8-iso-amylénoxypsoralène) et Majudine (5-méthoxypsoralène).

SCHONBERG et SINA (74) établissant leur formule, identifiaient ammoïdine, ammidine et majudine respectivement à la xanthotoxine, à l'impératorine et au bergaptène, connus depuis plusieurs années déjà. En effet, en 1834, KALBRUNNER avait isolé la première furocoumarine, le bergaptène, des fruits et de l'huile de bergamote ; THOMS (85), PRIESS (68) et POMERANZ (67) en ont également isolé ; SPÄTH et HOLZEN ont découvert la structure chimique et le métabolisme de l'ammoïdine en 1933.

Des essais cliniques utilisant les psoralènes pour le traitement du vitiligo ont été commencés en 1947 par EL MOFTY et Coll. à l'Université du Caire (22). LERNER et Coll., en 1953, ont publié les résultats thérapeutiques chez 9 malades soumis au traitement par l'ammi majus (44).

En France, depuis 1951, SIDI et Coll. (76 à 82) ont utilisé un traitement local ou général isolés, ou un traitement mixte associant les deux voies. Ils ont utilisé comme source de lumière la lumière

- 7 -

solaire ou une irradiation artificielle (lampe à arc ou à vapeur de mercure). Leur statistique, arrêtée en mars 1954, porte sur 219 malades : 11 % des malades ont été repigmentés complètement ; 62 % n'ont que partiellement repigmenté, dont quelques-uns seulement en ont retiré un bénéfice réel sur le plan esthétique ; 27 % n'ont pas réagi au traitement quelquefois après deux ou trois années de soins continus.

Ils ont insisté sur les inconvénients, depuis les simples effets secondaires sans gravité, tels que l'hypertrichose, l'hyperkératose cutanée, l'hyperpigmentation inesthétique ou les troubles d'ordre général que peuvent déterminer le traitement interne, jusqu'aux réactions violentes que provoquent parfois les applications locales d'ammi majus (comme celles de tout produit photodynamique) sans oublier les accidents plus rares mais plus ennuyeux encore de phrétoanaphylaxie ; ils n'ont constaté que très peu d'accidents notables provoqués par la médication interne.

De nombreux auteurs ont publié des résultats thérapeutiques semblables (SERRI, GOMEZ ORBANEJA, SCHULZE et LEENING, DI PRISCO et BORELLI, KANOF, PEREZ SUAREZ etc...). En 1966, FITZPATRICK (27) et Coll. établirent que les sources artificielles sont moins efficaces que la lumière solaire. Un traitement à long terme, cependant, a été décrit avec de bons résultats par son irradiation solaire pendant l'été et poursuite du traitement avec des sources artificielles pendant les mois d'hiver.

BECKER (4), en 1967, indique qu'une irradiation adéquate ne semble pas praticable avec des sources artificielles. Quelques auteurs (EL MOFTY ; SIDI) ont rapporté l'utilisation d'injections intra-lésionnelles de psoralènes. Bien que ce traitement ait été efficace dans quelques cas, il s'avérait douloureux et donnait quelques réactions locales.

La première utilisation clinique du 8-M.O.P. local et de la lumière noire a été rapportée par FULTON et Coll. en 1969 quand ils ont décrit les résultats thérapeutiques favorables chez 12 sujets atteints de vitiligo, traités par application locale de 8-M.O.P. en solution aqueuse suivie d'une irradiation ultraviolette avec des U.V. longs (U.V.A.) (33).

De nombreuses sources artificielles d'ultraviolets ont été utilisées pour divers traitements médicaux (31-72) en particulier en dermatologie. Mais aucune n'était satisfaisante dans l'application présente.

Une série d'études a été conduite dans le service de Dermatologie du Massachusetts General Hospital depuis 1970 (45).

C'est en 1974 que PARRISH définira la photochimiothérapie orale actuellement utilisée dans le traitement du vitiligo et d'autres dermatoses (59).

B - Les tentatives d'héliothérapie antérieures en dermatologie :

Outre l'héliochemiothérapie du vitiligo connue depuis des siècles, d'autres dermatoses sont connues pour être améliorées par le soleil.

- BECKER (5) rapporte la réponse favorable au soleil de l'acné vulgaire, du psoriasis et de nombreux eczémas ; nombre de ces maladies avaient été traitées antérieurement avec le goudron suivi d'une irradiation ultraviolette, et il présageait que l'usage des psoralènes augmenterait l'effet thérapeutique. Sur les côtes de la Mer Noire, de bons résultats ont été observés chez des malades atteints de parapsoriasis en gouttes, de psoriasis vulgaires, d'acné vulgaire, de tuberculose cutanée et autres maladies (99) ; ZLATKOV contre-indique l'héliothérapie pour les peaux préséniles atrophiques, les chéilites, les dermites de contact, les érythèmes, les photodermatoses, la porphyrie cutanée, la rosacée, le xeroderma pigmentosum.

- En Israël, sur les rivages de la Mer Morte (70), existe un centre de traitement du psoriasis. A cet endroit, le rayonnement solaire, plus filtré, est constitué essentiellement d'U.V.A., et des agents photosensibilisants sont peut-être contenus dans l'eau.

- On sait également depuis longtemps que le climat de montagne ou le climat marin est favorable à l'eczéma constitutionnel (75).

- Il est également bien connu que le soleil exerce un effet bénéfique sur les stades précoces du mycosis fongoïde (40, 89).

C - Les arguments théoriques liés au mode d'action de la photo-
chimiothérapie :

1/- Action Erythémale et Pigmentogène :

Les psoralènes, appliqués localement ou administrés systématiquement suivis d'une exposition aux U.V.A., produisent des réactions de photosensibilisation au niveau de la peau qui sont suivies d'hyperpigmentation.

a)- Action des U.V. sur la peau :

- U.V. et érythème (84)

Ce sont les U.V.B., de longueur d'onde comprise entre 290 et 320 nm, qui sont en majorité responsables de l'érythème cutané. Un érythème peu important apparaît au moment de l'exposition pour disparaître cinq à dix minutes après l'exposition. Deux à trois heures plus tard, réapparaît un érythème qui atteint un maximum au bout de 14 à 20 heures et diminue en 24 à 48 heures. Cet érythème est dû à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire (47).

Les U.V.C., de longueur d'onde inférieure à 290 nm n'atteignent pas la surface de la terre car ils sont arrêtés par l'atmosphère terrestre. Quand ils sont produits artificiellement, ils provoquent un érythème qui apparaît et disparaît beaucoup plus rapidement que celui provoqué par les U.V.B., avec une couleur moins intense.

Les U.V.A. ou U.V. longs, de longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm, dans les conditions normales ne provoquent pas de modifications notables au niveau de la peau. Cependant, une pré-irradiation avec des quantités adéquates d'U.V.A. provoque une hypersensibilité cutanée aux propriétés érythématogènes des U.V.B., effet dit de "photoaugmentation" (92).

- U.V. et pigmentation :

Les U.V.A., ainsi que la lumière visible, provoquent un assombrissement instantané de la peau (phénomène de Meirowski) qui devient maximal une heure après l'exposition et disparaît complètement en 6 à 24 heures (60).

- 11 -

Ce sont les U.V.B., les U.V.A. et la lumière visible (violet) qui donnent la pigmentation retardée ou bronzage.

La pigmentation secondaire aux U.V.A. est plus intense, dure plus longtemps et nécessite moins d'énergie pour apparaître. Le bronzage survient 48 à 72 heures après l'irradiation, est maximal en 7 jours et peut persister plusieurs mois.

Les U.V. entraînent certaines modifications caractéristiques sur le plan ultrastructural dans le système mélanocytaire.

Au cours de la pigmentation immédiate :

- les dendrites des mélanocytes se chargent d'épais filaments et de microtubules ;
- augmentation de la DOPA réaction des mélanocytes et augmentation de leurs dendrites ;
- changement du mode de distribution des filaments et des microtubules ;
- mouvements des mélanosomes de la périphérie nucléaire aux dendrites ;
- diminution importante du nombre des mélanosomes de la périphérie nucléaire et augmentation du nombre de mélanosomes transférés des mélanocytes aux kératinocytes ;
- pas d'augmentation évidente du nombre de mélanocytes ;
- pas d'augmentation du nombre et de la taille des mélanosomes, mais certaine augmentation du degré de mélanisation des mélanosomes ;
- augmentation des invaginations au noyau et augmentation de la taille des nucléoles ;

Au cours de la pigmentation tardive :

- nette augmentation de la taille des mélanosomes ;
- pas de modification de la structure interne et de la taille des mélanosomes ;
- augmentation du nombre et de la taille des organites des mélanocytes responsables de la synthèse de nouveaux mélanosomes ;
- invagination marquée du noyau, augmentation de la taille des nucléoles et du nombre de granules euchromatiniens ;
- distribution diffuse d'épais filaments tout autour du noyau.

b)- Action de l'association psoralènes-U.V.A.

- Activité photodynamique des psoralènes

PATHAK (62), MUSAJD (49) et quelques autres auteurs ont étudiés la distribution des psoralènes dans la nature et les dermatites de photosensibilisation avec pigmentation résiduelle qui se développe sur la peau ayant été en contact avec certaines plantes qui contenaient ces composés.

On sait depuis longtemps que le soleil peut induire des dermatoses avec hyperpigmentation résiduelle de la peau qui a été en contact avec certaines plantes telles que figues, panais, carotte, fenouil, celeri, anis, coriandre, angélique, persil etc... (7), qui contiennent des furocoumarines (psoralène, 8-méthoxypsoralène, 5-méthoxypsoralène). Ce sont les phytophotodermatoses. Mais toutes les furocoumarines ne peuvent produire une photosensibilisation (62). Seuls les composés ayant une structure linéaire tricyclique sont des photosensibilisateurs puissants. Le psoralène et ses dérivés méthylés sont les plus puissants

Spectre de fluorescence

Les substances responsables de ces photosensibilisations ont toutes une activité photodynamique (9), c'est-à-dire qu'elles présentent une caractéristique que l'on nomme généralement fluorescence. Les substances fluorescentes ont la propriété d'être activées par une longueur d'onde d'excitation ($\lambda_{exc.}$) et de réémettre dans toutes les directions une onde de longueur déterminée également ($\lambda_{ém.}$). La longueur d'onde émise est toujours plus grande que la longueur d'onde d'excitation. On peut également déterminer l'intensité de l'émission, intensité qui peut être donnée par comparaison avec une substance connue par l'examen au spectrofluorimètre.

La substance fluorescente induit un effet photosensibilisant :

- les rayons lumineux quasi unidirectionnels qui normalement sont absorbés par la peau sont transformés en rayons pluridirectionnels lorsqu'ils atteignent une molécule photodynamique, cette émission secondaire irradiant ainsi de l'intérieur des structures qui normalement sont protégées.
- Lorsqu'une substance se trouve dans une zone de la peau atteinte par sa longueur d'onde d'excitation, elle va réémettre un rayon-

nement de longueur d'onde supérieure, irradiant ainsi les structures voisines avec une longueur d'onde qui peut être inhabituelle pour cette zone.

- Certaines substances sont fortement fluorescentes, d'autres plus faiblement. Il y a donc des différences d'intensité dans la réémission du rayonnement secondaire.
L'intensité de la fluorescence d'une substance est dans une certaine mesure directement proportionnelle à sa concentration.
- On peut constater que dans la quasi-totalité des phénomènes de photosensibilisation, une substance photoactive entre en jeu, mais toutes les substances photoactives ne provoquent pas automatiquement des photosensibilisations.

Spectres d'absorption et d'action

Les spectres d'absorption des furocoumarines actives biologiquement telles que le psoralène, le 8-méthoxypsoralène, le triméthylpsoralène est compris entre 210 et 330 nm ; l'absorption maximale du 8-M.O.P. correspond à 217, 248 et 303 nm ; c'est cependant l'ultraviolet avec des longueurs d'onde supérieures à 320 nm qui donne les plus importants des effets photosensibilisants.

Le spectre d'action de ces composés ne correspond pas, comme on pourrait s'y attendre, à la zone d'absorption maximale (c'est-à-dire inférieure à 320 nm), mais s'étend de 320 à 380 nm, avec un maximum d'efficacité pour le 8-M.O.P. et le T.M.P. aux alentours de 360 nm (travaux de BUCK et PATHAK - 10, 61).

- Induction de pigmentation et d'érythème :

La pigmentation de la peau chez l'homme résulte de l'interaction entre les mélanocytes épidermiques qui synthétisent les mélanosomes et les kératinocytes qui reçoivent les mélanosomes et assurent leur transfert vers la couche cornée (28).

Elle résulte de 4 phénomènes biologiques :

- synthèse des mélanosomes dans les mélanocytes ;
- mélanisation des mélanosomes dans les mélanocytes, possible aussi dans les kératinocytes ;
- transfert des mélanosomes aux kératinocytes soit isolés, soit en complexes de 2 ou plus ;
- dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes.

PATHAK et FITZPATRICK (63) ont montré en 1959 que l'application locale ou l'administration orale de psoralènes peut entraîner un érythème et une pigmentation chez l'animal et chez l'homme, avec des sources lumineuses artificielles (de longueur d'onde comprise entre 320 et 390 nm) ainsi qu'avec la lumière solaire qui passe à travers une vitre ordinaire. Cette propriété d'augmentation de la capacité de la peau à pigmenter avait déjà été observée (29-2-36-21-34). IMBRIE et Coll. (36) ont observé une augmentation du contenu mélanique de la peau du point de vue histologique, ainsi qu'une tolérance solaire accrue du point de vue clinique.

BECKER (6), dans ses études histologiques, a signalé un épaississement anormal de la couche cornée, et un contenu inhabituel de mélanine au niveau de la couche basale. JARRETT et SZABO (37) ont étudié la réponse histochimique de la peau normale et vitiligineuse à une solution de méladinine et une irradiation ultraviolette ou solaire. Dans la peau normale ils ont trouvé une nette augmentation de la DOPA réactivité des mélanocytes, mais il n'y avait pas d'augmentation significative de leur nombre.

PATHAK, SZABO et EL MOFTY (64) ont montré que l'hyperpigmentation qui suivait la prise de psoralène et l'irradiation paraissait être due à une augmentation du nombre des mélanocytes ; les mélanocytes étaient augmentés non seulement en nombre mais aussi en taille, et apparemment leur capacité de production de mélanine était aussi accrue ; il y avait une augmentation de la DOPA réactivité et de l'activité de la tyrosinase.

CARTER a montré que psoralènes et U.V.A. stimulaient la mélanogénèse in vitro (11). KAIDBEY et KLIGMAN (39) utilisant de fortes doses orales de T.M.P. suggèrent que la pigmentation peut être obtenue même en l'absence d'érythème.

Ainsi, un effet direct de l'association psoralènes-U.V.A. sur le mélanocyte paraît probable et c'est dans ce contexte que les découvertes de TODA et Coll. acquièrent une signification considérable ; ces auteurs ont noté que l'application de triméthylpsoralène sur une peau blanche, suivie d'une irradiation aux U.V.A. entraîne dans les kératinocytes non seulement une augmentation du nombre des mélanosomes, mais aussi de leur taille ; de plus, la distribution des mélanosomes se modifie, passant de l'état agrégé (complexe) à

l'état non agrégé (simple). La persistance de ces modifications plus de six mois a suggéré la possibilité d'une dérégulation génique ou l'induction d'une mutation somatique des mélanocytes (46-86-87).

ZAYNOUN et Coll. (98) ont essayé de déterminer chez des psoriasis blancs si des modifications identiques étaient induites par la photochimiothérapie orale dans les conditions thérapeutiques; ils ont rapporté que le traitement stimule la mélanogénèse mais n'induit pas de modification significative de la taille moyenne des mélanosomes ni de leur distribution à l'intérieur des kératinocytes, ceci confirmant les observations de JIMROW et Coll. (38).

La mélanogénèse est stimulée à partir de la 72ème heure et atteint son activité maximale à la deuxième semaine après le début du traitement.

Les mélanocytes présentent des modifications marquées pendant la phase initiale du traitement (phase d'attaque) (93) :

- augmentation de la taille et arborisation des dendrites ;
- augmentation de la production des mélanosomes à tous les stades de maturation mélanosomale (38-39) ;
- augmentation du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi, et des mitochondries.
- Nombreux mélanosomes matures et microfilaments dans les dendrites au niveau des couches suprabasales, suggérant une augmentation du transfert des mélanosomes dans les couches les plus hautes de l'épiderme ; dans quelques cas, les mélanosomes semblent être en petits groupes de 2 ou 3, entourés par une membrane commune, ressemblant alors aux mélanosomes agrégés des kératinocytes.
- Il semble que la taille des mélanosomes soit un facteur déterminant important dans la distribution et le groupement des mélanosomes, non seulement dans les kératinocytes (94-95), mais aussi dans les mélanosomes.

Pendant le traitement d'entretien les mélanocytes deviennent moins actifs. Après arrêt du traitement, ils reviennent à l'état normal.

Les mélanosomes augmentent en nombre à l'intérieur des kératinocytes des couches basales et suprabasales lors du traitement d'attaque et diminuent lors du traitement d'entretien sauf au niveau de

la couche basale. Il existe une corrélation entre le degré de bronzage et le nombre des mélanosomes. Après arrêt du traitement, il y a retour au taux normal.

- Il n'y a pas de modification significative de leur taille ou de leur distribution (86-94-96).

La pigmentation produite par les psoralènes et les U.V.A. peut être très intense. Elle diffère de celle qui est produite par les U.V.B. : elle est beaucoup plus intense et dure plus longtemps (écouert plus de 3 mois et parfois 6 mois) ; elle apparaît 3 à 6 jours après la première exposition avec un pic à 7 jours ; elle est esthétiquement valable.

Une administration par os de psoralènes à doses importantes suivie d'une exposition solaire ou ultraviolette augmente la réponse érythémale (63). L'apparition et le degré de l'érythème dépend de la dose de psoralènes et du degré d'irradiation (en effet les U.V.A. sont 1000 fois moins érythématogènes que les U.V.B.). Cet érythème diffère de celui qui est produit par le soleil ou les U.V.B. : il apparaît plus tard (24 à 36 h.) avec un pic à 36-48 heures, parfois 96 heures dans les réactions intenses, et dure plus longtemps puisqu'il peut durer une semaine.

La courbe érythème-dose psoralène + U.V.A. est proche de 90° et donc la marge d'erreur ou l'index de sécurité de l'érythème aux U.V.A. est beaucoup plus réduite que ceux de l'érythème aux U.V.B. La réaction la plus sévère est la brûlure.

2/- Mécanismes d'action à l'échelon moléculaire :

a)- In vitro :

Les furocoumarines ajoutées à des cultures de bactéries irradiées par des ultraviolets ont un effet léthal sur ces bactéries (32-56-42). Elles peuvent entraîner aussi la formation de mutants dans les cultures de bactéries, l'inactivation de virus à D.N.A. (50, 14), l'inhibition de la capacité de cellules tumorales à produire des néoplasmes (51-52).

Les effets produits par les psoralènes sur ces systèmes biologiques paraissent résulter de la photoréaction entre ces furocoumarines (psoralènes) et les acides nucléiques (53).

Sans irradiation, les psoralènes forment un complexe lâche et facilement réversible avec le D.N.A., et à une moins grande mesure avec le R.N.A. (50). Après irradiation à 365 nm la photoréaction entraîne la formation d'un pont stable entre les psoralènes et les bases pyrimidiques de l'acide nucléique. Il y a formation d'une cycloaddition en C4.

Les bases pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile) réagissent toujours avec leur double liaison en 5-6, alors que les psoralènes peuvent réagir soit avec leur double liaison en 3-4, soit avec celle en 4'-5' (54). Il y a une corrélation entre la capacité de ces substances à photoréagir avec le D.N.A. et la production de photosensibilisation cutanée, ce qui indique que la cycloaddition est responsable des dégâts cellulaires épidermiques (69). Les furocoumarines non photosensibilisantes ne se lient pas au D.N.A. (54-69).

Des cross-links se produisent dans le D.N.A. natif après irradiation ultraviolette en présence de psoralènes (13-17). La liaison se fait entre deux bases pyrimidiques entre deux chaînes opposées de D.N.A. en réagissant par leur double liaison 5-6 avec d'abord la double liaison 4'-5' et ensuite 3-4 d'une molécule de psoralène. La liaison entraîne donc une inhibition de la synthèse du D.N.A. et une suppression des mitoses. L'aptitude de formation de cross-links dépend de la variété de furocoumarines : elle est maximale avec le 8-M.O.P. et le T.M.P.

b)- In vivo :

On a montré que les photoréactions des psoralènes avec le D.N.A. sont les mêmes in vivo et in vitro (65-18). Le rapport entre les photoréactions des psoralènes avec le D.N.A. et la photosensibilisation cutanée est démontré par l'analogie entre le spectre d'action nécessaire à la photoréaction et celui nécessaire à la production de l'érythème sur la peau de l'homme ou du cobaye.

Le spectre d'action nécessaire à la photoréaction du 8-M.O.P. avec le D.N.A. natif montre que seuls les U.V. longs sont efficaces (19). Les mêmes radiations se sont révélées les plus efficaces pour produire un érythème cutané (61-58).

On a montré que le R.N.A., aussi bien que le D.N.A. pouvait se combiner avec les psoralènes photosensibilisants (65).

EPSTEIN, FUKUYAMA et BADEN (23-3) ont démontré que la synthèse du D.N.A. dans l'épiderme de souris et dans les fibroblastes humains était inhibée par l'action du 8-M.O.P. et des U.V. longs. D'autres auteurs l'ont aussi montré dans les cellules amniotiques humaines (88) et les cellules tumorales d'ascite d'Ehrlich (8).

Les travaux de WALTER et VOORHEES (90) ont démontré l'effet direct des furocoumarines sur la synthèse du D.N.A. ; le trioxsalen utilisé dans leur étude, associé à la lumière noire a inhibé de façon significative la synthèse du D.N.A. au niveau de l'épiderme de souris, ceci se traduisant par une diminution de l'activité spécifique du D.N.A. déterminée biochimiquement et de l'index de marquage, déterminé par autoradiographie.

Ainsi, une des conséquences biologiques de la formation de la C₄-cycloaddition et des phénomènes de cross-linkage entre trioxsalen et bases pyrimidiques du D.N.A. paraîtrait être une interférence avec la replication normale au niveau de la synthèse du D.N.A.

3/- Photochimiothérapie et cellules extracutanées :

a)- Action sur les lymphocytes :

L'association psoralène-U.V.A. induit des modifications lymphocytaires in vitro (83-71-12-73) et in vivo (83-73-46-43).

In vitro, on a constaté que les lymphocytes humains en culture traités par l'association 8-M.O.P. et U.V.A. présentent une fréquence accrue d'aberrations chromosomiques à type de brèches, de cassures chromatidiennes (83-71), mais aussi d'échanges au niveau de chromatides soeurs (12) ; les lymphocytes paraissent plus sensibles à la PUVA pendant la phase S. (73).

In vivo, cependant, aux doses thérapeutiques, il n'y a pas d'augmentation significative ni des aberrations chromosomiques (83), ni d'échanges au niveau des chromatides soeurs (43). LISCHKA et Coll. (46) ont étudié les lymphocytes du sang périphérique de psoriatiques et ont montré que l'administration orale de 8-méthoxy-psoralène diminuait la stimulation des lymphocytes, aussi bien que l'association 8-M.O.P. - U.V.A. pendant la première semaine de traitement ; après la première semaine, la stimulation est au contraire augmentée significativement. Des lymphocytes isolés par centrifugation

ont été soumis in vitro à l'association 8-méthoxypsoralène - U.V.A.: le nombre total de cellules est diminué par la P.U.V.A. et la diminution est fonction de l'énergie administrée en U.V.A. ; toutefois, la proportion de cellules B et T reste constante. Les U.V.A. seuls peuvent reproduire ce même effet à des énergies élevées. Le 8-méthoxypsoralène seul n'affecte pas le nombre de cellules.

KRAEMER et WEINSTEIN (41) ont étudié la synthèse du D.N.A. dans les leucocytes circulants de patients ayant un psoriasis généralisé traité par puvathérapie. Chez 7 patients sur 13, ils ont mis en évidence la diminution nette de l'incorporation de thymidine tritiée dans les leucocytes immédiatement après l'irradiation d'U.V.A. en comparaison avec l'incorporation avant l'irradiation. Aucun des 10 sujets témoins traités par U.V.A. seuls n'a présenté une telle réduction d'incorporation de la thymidine tritiée. Donc la photochimiothérapie affecte les cellules sanguines circulantes chez quelques sujets. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer les différences dans la susceptibilité d'inhibition de la synthèse du D.N.A. dans les leucocytes de ces sujets et la possibilité à long terme des conséquences de cette inhibition.

Sur le plan immunologique, ORTONNE et Coll. (57) ont démontré que chez des sujets soumis à la photochimiothérapie apparaît une diminution significative de la capacité de formation des rosettes E par les lymphocytes séparés du sang périphérique. Il n'y a pas de lymphopénie. Il n'y a pas de corrélation entre la diminution du taux de formation des rosettes E, la maladie qui a motivé la photochimiothérapie, l'énergie des U.V.A., et le nombre d'irradiations. ORTONNE et Coll. pensent que d'éventuelles modifications chimiques et/ou électriques induites sous l'effet du traitement dans le compartiment vasculaire pourraient interférer avec la formation des rosettes E. L'association 8-méthoxypsoralène - U.V.A. peut donc être considérée comme un inhibiteur partiel de la formation des rosettes E. Des résultats voisins ont ensuite été rapportés par CORMANE (15).

b)- Photochimiothérapie et cellules tumorales :

Il a été démontré que l'irradiation ultraviolette de cellules tumorales d'ascite d'Ehrlich en présence de psoralène inhibe la capacité cellulaire de transmission tumorale (55). L'irradiation de ces mêmes cellules en présence de psoralène produit une forte inhibition de la synthèse du D.N.A. et du R.N.A. (8).

On a observé des inhibitions de la synthèse des acides nucléiques dans le cas de cellules sarcomateuses expérimentales. Puis on a montré que les cellules d'ascite d'Ehrlich (55) et les cellules leucémiques de Graffi (52) photoinactivées par le psoralène et le 8-méthoxypsoralène et injectées par voie intrapéritonéale chez la souris sont susceptibles de la protéger contre les mêmes cellules tumorales.

2 - Rappel sur la photochimiothérapie

A - Définition et principe :

Le terme de photochimiothérapie a été créé en 1974 par PARRISH (59). Cette méthode thérapeutique est basée sur l'interaction d'une substance photodynamique et de la lumière qui entraîne des phénomènes de photosensibilisation.

La photochimiothérapie orale utilise :

- les psoralènes comme agent photodynamique ;
- une source lumineuse émettant spécifiquement dans l'U.V.A. (320-390 nm)
d'où le terme P.U.V.A. également employé.

Une administration orale de 8-méthoxypsoralène est suivie 2 heures après par une exposition à une source d'ultraviolets longs de grande énergie, émettant un spectre continu entre 320 et 390 nm avec un pic à 365 nm (97).

B - Applications :

Le psoriasis a été traité par 8-méthoxypsoralène et U.V. par ODDOZE et TEMINE en 1967, mais cet essai n'a pas été suivi et finalement la méthode a été mise au point par PARRISH et Coll.

Ont été traités ainsi des sujets présentant vitiligo, mycosis fongoïde ou parapsoriasis en plaques, eczéma atopique, pustuloses palmo-plantaires.

Dans notre service, nous avons étendu ces applications à d'autres dermatoses que nous étudierons plus loin.

3 - Méthode de traitement utilisée pour ce travail

A - Matériel :

Nous avons utilisé pour cette étude les cabines d'irradiation DIXERAY (DIXWELL à Lyon) mises au point dans le service du Professeur THIVOLET.

1/- Sources de lumière :

La cabine DIXERAY 84.000, hexagonale, comportant 84 tubes fluorescents PHILIPS TL 09, montés côte à côte dans un plan vertical, a été utilisée comme source d'U.V.A. . Ces tubes ont un spectre continu d'irradiation compris entre 320 et 400 nm avec un pic d'émission à 365 nm.

Il y a 2 sortes de tubes :

- 42 tubes TL 09 (20 watts) d'une longueur de 60 cm.
- 42 tubes TL 09 (40 watts) d'une longueur de 120 cm.

La hauteur totale de la zone d'irradiation est de 1,80 m. L'intervalle entre deux lampes contiguës (5,5 cm) est revêtu d'un réflecteur en aluminium poli de façon à augmenter l'énergie émise. L'énergie délivrée à 50 cm de la source est en moyenne de 4 à 4,5 mW/cm².

L'énergie émise est telle que les durées d'exposition sont relativement courtes (25 à 30 mn par séance en fin de traitement. Une cellule contrôle en permanence l'énergie émise par les lampes.

La durée de fonctionnement des tubes est comptabilisée sur un cadran totalisateur.

Un système de ventilation permet de maintenir une température supportable à l'intérieur de la cabine. Un rétroviseur permet la surveillance des patients depuis l'extérieur.

La cabine DIXERAY 85100, octogonale, comporte 43 tubes PHILIPS TL 09 (85 watts) d'une longueur de 180 cm. L'énergie délivrée au centre est d'environ 10 mW/cm². Une minuterie et un calculateur

électroniques automatisent entièrement le fonctionnement de la cabine ; il est juste nécessaire d'afficher les joules et les fractions de joules désirées. Le système de dosimétrie a été amélioré.

Les cabines pour traitement des mains et des pieds : le module de commande DIXERAY s'adapte :

- au DIXERAY 12.000 comportant 2 coques séparables permettant soit le traitement palmoplantaire, soit le traitement complet des mains ou bien d'autres surfaces (jambes) avec 12 tubes (20 W) d'une longueur de 60 cm ;
- au DIXERAY 14.000, pour le traitement complet des pieds, comportant 14 tubes (20 W) d'une longueur de 60 cm.

2/- Psoralène :

Nous avons utilisé le 8-méthoxypsoralène ou 8-M.O.P. (Méladinine *) en comprimés de 10 mg.

B - Protocole :

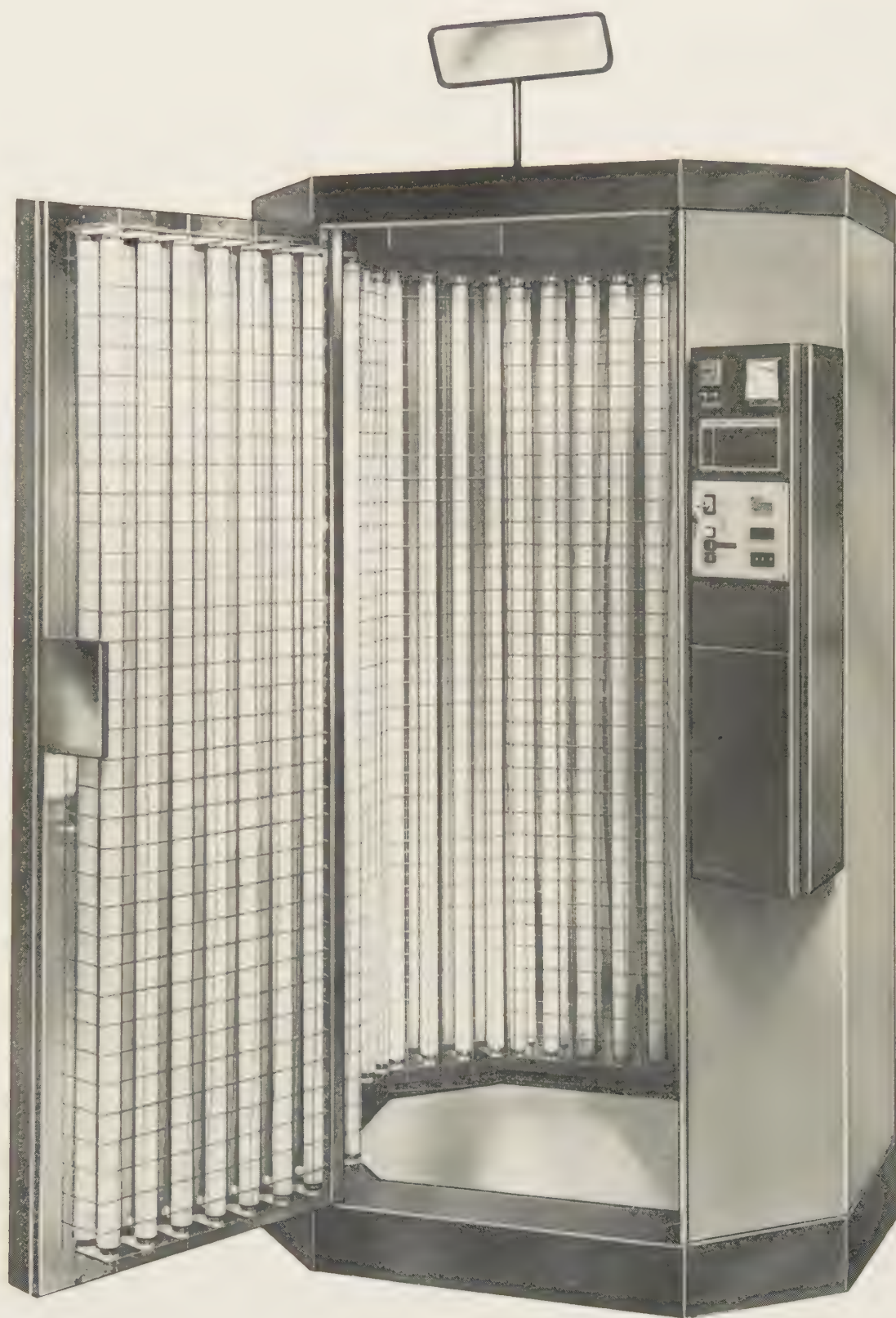
1/- Dose de 8 méthoxypsoralène :

Le 8-méthoxypsoralène est absorbé 2 heures avant l'exposition aux U.V.A. . La posologie est fonction du poids du sujet :

Poids (kg)	8-MOP (mg)	Nbre comprimés
< 25	10	1
25 - 45	20	2
46 - 60	30	3
61 - 75	40	4
76 - 90	50	5
> 90	60	6

Etant donné que le métabolisme du 8-M.O.P. s'effectue en 8 à 9 heures, les malades doivent se protéger contre la lumière solaire en cas d'ensoleillement important (port de gants, lunettes noires, vêtements appropriés).

CABINE DIXERAY*, AYANT SERVI A NOS TRAVAUX



***CABINE DIXERAY 85100 : document communiqué par la
Société DIXWELL – 17/19 rue Mazagran – LYON 7^e (78)72-71-36**

2/- Exposition :

Les doses d'U.V.A. initiales exprimées en joules/cm² sont calculées en fonction du type de peau.

Les doses d'U.V.A. seront exprimées en joules/cm² émission et joules/cm² réception en sachant qu'avec notre cabine d'irradiation 1 J/cm² émission correspond à 0,5 J/cm² reçu par le malade.

Le type de peau est déterminé en fonction de ses réponses érythémales et pigmentaires à la lumière solaire, selon la classification proposée par FITZPATRICK en 1975 (30) :

Type de peau	Anamnèse Impression clinique	Dose initiale J/cm ² émission
I	Coup de soleil constant jamais suivi de pigmen- tation	1
II	Coup de soleil constant parfois suivi de pig- mentation	2
III	Coup de soleil fréquent pigmentation constante	3
IV	Absence totale de coup de soleil, pigmentation constante	4
V	Sujets modérément pig- mentés (méditerranéens bruns, asiatiques, nord-africains)	5
VI	Race noire	6

3/- Schéma thérapeutique :

Les malades sont irradiés à raison de 3 fois par semaine avec 48 heures de repos entre chaque séance. L'énergie est augmen-
tée de 1 J/cm² émission (0,5 J/cm² réception) à la première et à

la troisième exposition chaque semaine (soit par exemple en commençant à 3 J/cm² émission (1,5 J/cm² réception pour un type de peau III : 3 ; 3 ; 4 ; 5 ; 5 ; 6 ; 7 ; 7 ; J/cm² émission aux séances successives). Exprimé en énergie reçue par le malade le schéma sera : 1,5 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 2,5 ; 3 ; 3,5 ; 3,5 ... J/cm².

Cette progression théorique a dû cependant être modifiée en fonction des réactions de la peau lésionnelle.

D'autre part, la fréquence d'expositions par semaine a parfois été modifiée en fonction des réactions cutanées et en fonction de la dermatose traitée.

Selon la dermatose, après le programme initial du traitement, c'est-à-dire dès que le blanchiment est obtenu, un traitement d'entretien a ou n'a pas été poursuivi. Le nombre des séances est progressivement réduit à 2 puis à 1 par semaine. La dose d'irradiation utilisée au cours du traitement d'entretien est la dernière dose du traitement d'attaque qui a permis d'obtenir le blanchiment.

C - Malades étudiés :

Nous avons exclu de l'étude les sujets en période de grossesse ou atteints de cataracte.

De nombreux malades avaient reçu de multiples traitements locaux ou généraux au cours des mois précédents la photochimiothérapie. Tous ces traitements ont été arrêtés au moins un mois avant le début de la photochimiothérapie.

Nous avons conseillé l'exclusion de toute autre thérapeutique réputée photosensibilisante et des corticoïdes locaux ; seuls les émollients ont été permis.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABU-SHADY H.A.A.
Ammi Majus Linn.
Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de Médecine de l'Université du Caire (1948).
- 2 - ARNOLD H.L. Jr.
Effect of methoxypsoralen on inability to tan.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 341.
- 3 - BADEN H.P., PARRINGTON J.M., DELHANTY J.D.A. and al.
DNA synthesis in normal and xeroderma pigmentosum fibroblasts following treatment with 8-methoxypsoralen and long-wave ultraviolet light.
Biochim. Biophys. Acta, 1972, 262, 247-255.
- 4 - BECKER S.W.
Psoralen Pathotherapeutic agents.
JAMA, 1967, 202, 422.
- 5 - BECKER S.W.J.
Use and Abuse of psoralens.
J.A.M.A., 1960, 173, 1463-1485.
- 6 - BECKER S.W. Jr.
Histologic changes in human skin following psoralen therapy.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 263.
- 7 - BELLRINGER H.J.
Phytophotodermatitis.
Br. Med. J., 1949, 1, 984.
- 8 - BORDIN F., BACCICHETTI F., MUSA-J L.
Inhibition of nucleic acid synthesis in Ehrlich ascite tumor cells by irradiation in vitro in the presence of skin photosensitizing furocoumarins.
Experientia, 1972, 28, 148.
- 9 - BRUN R.
Photosensibilisation de la peau et spectre de fluorescence.
Dermatologica, 1976, 152, 295.

- 10 - BUCK H.W., MAGNUS L.A., PORTER A.D.
The action spectrum of 8-MOP for erythema in human skin.
Preliminary studies with a monochrometer.
Br. J. Derm., 1960, 72, 249.
- 11 - CARTER D.M.
Biologic effects of photomediated binding of trimethylpsoralen
to D.N.A.
J. Invest. Derm., 1975, 64, 288.
- 12 - CARTER D.M., WOLFF K., SCHNEDL W.
8-methoxypsoralen and U.V.A. promote sister-chromatid exchanges.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 548-551.
- 13 - COLE R.S.
Light-induced cross-linking of D.N.A. in the presence of a
furocoumarin (psoralen) : studies with phage gamma, Escherichia
coli, and mouse leukemia cells.
Bioch. Biophys. Acta, 1970, 217, 30-39.
- 14 - COLOMBO G., LEVIS A.G., TORLONE V.
Photosensibilization of mammalian cells and of animal viruses
by furocoumarins.
Prog. Biochem. Pharmacol., 1965, 1, 392-399.
- 15 - CORMANE R.H., HAMERLINCK F., SIMON M., SIDDIQUI A.H.
Photo immunology in psoriasis.
J. Invest. Derm., 1977, 68, 245. (Abstract).
- 16 - COUSSA M.S.
Traitement du psoriasis par photochimiothérapie orale. A propos
de 100 observations.
Thèse médecine, Lyon 1977, n° 573.
- 17 - DALL'ACQUA F., MARCIANI S., CIAVATTA L., RODIGHIERO G.
Formation of interstrand cross-linking in the photoreactions
between furocoumarins and D.N.A.
Z. Naturforsch., 1971, 26, 561-569.
- 18 - DALL'ACQUA F., MARCIANI S., VEDALDI, RODIGHIERO G.
Formation of interstrand cross-linking of DNA of guinea pig
skin after application of psoralen and irradiation at 365 nm.
F.E.B.S. Letters, 1972, 27, 192-194.
- 19 - DALL'ACQUA F., MARCIANI S., RODIGHIERO G.
The action spectrum of xanthotoxin and bergapten for the photo-
reaction with native DNA.
Z. Naturforsch., 1969, 24, 667-671.

- 20 - EBBELL J.
The Papyrus Ebers, Levin et Munsgaard, Copenhagen (1937).
(Cité par P. GHALIOUNGUI in Magic and Medical Science in
Ancient Egypt, Hodder & Stoughton, 1963, p. 87).
- 21 - ELLIOTT J.A. Jr.
Clinical experiences with methoxsalen in suntanning.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 339.
- 22 - EL MOFTY A.M.
Vitiligo and psoralens.
Pergamon Press, Oxford, 1968, pp 1, 137, 147.
- 23 - EPSTEIN J.H., FUKUYAMA K.
A study of 8-methoxypsoralen (8-MOP) induced phototoxic effects
on mammalian epidermal macromolecular synthesis in vivo.
J. Invest. Derm., 1970, 54, 350-351.
- 24 - FAHMY I.R., ABU-SHADY H.A.A.
Ammi majus Linn pharmacognostical study and isolation of crys-
talline constituent, ammoidin.
Quart. J.Ph. Pharmacol, 1947, 20, 282-291.
- 25 - FAHMY I.R., ABU-SHADY H.A.A.
The isolation and properties of ammoidin, ammidin, and majudin
and their effect in the treatment of leukoderma.
Quart J. Pharm. Pharmacol. 1948, 21, 449.
- 26 - FITZPATRICK T.B., PATHAK M.A.
Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins.
J. Invest. Derm. 1959, 32, (2), 229.
- 27 - FITZPATRICK T.B., ARNDT K.A., EL MOFTY A.M., PATHAK M.A.
Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis
and vitiligo.
Arch. Derm., 1966, 93, 589-600.
- 28 - FITZPATRICK T.B., QUEVEDO W.C. Jr., SZABO G., SEIJI M.
Biology of the melanin pigmentary system.
Dans "Dermatology in General Medicine". (T.B. FITZPATRICK et
Coll. eds) Mc Graw-Hill Book Company, New-York, 1971, p. 369.
- 29 - FITZPATRICK T.B., HOPKINS L.E., BLICK ENSTAFF D.D., SWIFTS S.
Augmented pigmentation and other responses of normal human
skin to solar radiation following oral administration of 8-MOP.
J. Invest. Derm. 1955, 25, 187.

30 - FITZPATRICK T.B.

Medical problems of enhanced ultraviolet radiation in stratospheric ozone depletion hearing before the subcommittee on the upper atmosphere of the committee on aeronautical and space sciences. United States Senate, 93rd Congress, Printed for the use of the Committee on Aeronautical and Space Sciences, US Government Printing Office.
Edit. Washington, 1975, 464-475.

31 - FORCK G.

"Ultraviolet Irradiation in Dermatology (Excluding Heliotherapy)".
The biologic effects of ultraviolet radiation.
F. Urbach Ed., Pergamon Press, 1969, p. 673.

32 - FOWLES W.L., GRIFFITH D.G., OGINSKY E.L.

Photosensitization of bacteria by furocoumarins and related compounds.
Nature (Lond.), 1958, 181, 571-572.

33 - FULTON J.E., LEYDEN J., PAPA C.

Treatment of vitiligo with topical methoxsalen and Blacklight.
Arch. Derm., 1969, 100, 224-229.

34 - HOEKENGA M.T.

Experiences with methoxsalen in the American tropics.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 351.

35 - IBN-EL-BITAR

Mofradat Al Adwiya.
Egyptian Government Press, 1877, 1, 4 (en arabe).

36 - IMBRIE J.D., DANIELS F. Jr, BERGERON L., HOPKINS C.E.

FITZPATRICK T.B.

Increased erythema threshold six weeks after a single exposure to sunlight plus oral methoxsalen.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 331.

37 - JARRETT A.J., SZABO G.

The pathological varieties of vitiligo and their response to treatment with meladinine.
Br. J. Derm., 1956, 68, 313.

38 - JIMBOW K., KAIDBEY K.H., PATHAK M.A., PARRISH J.A.,

KLIGMAN A.M., FITZPATRICK T.B.

Melanin pigmentation stimulated by UV-B, UV-A, and psoralens.
J. Invest. Derm., 1974, 62, 548.

- 39 - KRIDBEY K.H., KLISMAN A.
Photopigmentation with trioxsalen.
Arch. Dermatol., 1974, 109, 674.
- 40 - KLEIN E., BURGESS G.H., HELM F.
Neoplasms of the skin.
Cancer Medecine, 1ère Ed., JF HOLLAND et E. FREI III,
Eds Philadelphia, Lea et Febiger, 1973, 1789-1822.
- 41 - KRAEMER K.H., WEINSTEIN G.D.
Decreased thymidine incorporation in circulating leukocytes
after treatment of psoriasis with psoralen and long-wave
ultraviolet light.
J. Invest. Derm., 1977, 69, 211-214.
- 42 - KRAUCH C.H., FARID S., KRAFT S., WACKER A.
Zum wirkungsmechanismus photodynamischer furocoumarins.
Biophysik., 1965, 2, 301-302.
- 43 - LAMBERT B., MORAD M., BREDBERG A., SCHWANBECK G., THYRESSON-HÖK M.
Sister chromatid exchanges in lymphocytes from psoriasis patients
treated with 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light.
Acta Dermatovenere (Stockholm), 1978, 58, 13-16.
- 44 - LERNER A.B., DENTEN C.R., FITZPATRICK T.B.
Clinical and experimental studies with 8-methoxypsoralen in
vitiligo.
J. Invest. Derm., 1963, 20, 299-313.
- 45 - LEVIN R.E., PARRISH J.A.
Phototherapy of vitiligo.
Lighting design and application, 1974, 4, 38.
- 46 - LISCHKA J., KOHNERT E., SACHTLEB F., LONG E.T.
Effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) and UV on human lymphocytes.
- J. Invest. Derm., 1977, (abstract), 68, 245.
- Arch. Derm. Res., 1977, 259, 293-298.
- 47 - LOGAN G., WILHELM D.L.
The inflammation reaction in ultraviolet injury.
Br. J. Exp. Pathol., 1966, 47, 286-293.
- 48 - MORIYAMA F., KAKIMOTO Y., FUJIEDA H., HAMANO H., TODA K., PATHAK M.A.
Studies on cutaneous photosensitivity action spectra and melanin
pigmentation induced by psoralens.
In "Progress in photobiology. Proceedings on the sixth interna-
tional congress on photobiology" (Ed. G.O. Schenk) p. 338.
Bochum, 1972.

- 44 - MUSAJO L., RODIGHIERO G., CAPORALE G.
L'activité photodynamique des coumarines naturelles.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, 36, 1213.
- 50 - MUSAJO L., RODIGHIERO G., COLOMBO G., TORLONE V., DALL'ACQUA F.
Photosensitizing furocoumarins : interaction with DNA and
photoinactivation of DNA containing viruses.
Experientia, 1965, 21, 22-24.
- 51 - MUSAJO L., VISENTINI P., BACCICHETTI F., RAZZI M.A.
Photoinactivation of Ehrlich ascites tumor cells in vitro
obtained with skin-photosensitizing furocoumarins.
Experientia, 1967, 23, 335-336.
- 52 - MUSAJO L., BACCICHETTI F.
Protection against Graffi's leukemia in mice treated with
leukemia cells photoinactivated by psoralen.
Eur. J. Cancer, 1972, 8, 397-398.
- 53 - MUSAJO L., RODIGHIERO G., DALL'ACQUA F.
Evidences of a photoreaction of the photosensitizing furocou-
marins with DNA and with pyrimidine nucleosides and nucleotides.
Experientia, 1965, 21, 24-26.
- 54 - MUSAJO L., RODIGHIERO G.
Studies of the photo-C4 cycloaddition reactions between skin
photosensitizing furocoumarins and nucleic acids.
Photochem. Photobiol., 1970, 11, 27-35.
- 55 - MUSAJO L., VISENTINI P.A., BACCICHETTI F.
Preliminary report on the protection from Ehrlich ascites
tumor with tumor cells photoinactivated in the presence of
psoralen or 8-NOP.
Z. Naturforsch. (B) , 1970, 25, 642-644.
- 56 - OGINSKY E.L. and al
Lethal photosensitization of bacteria with 8-methoxypsoralen
to long wavelength ultraviolet radiation.
J. Bacteriol., 1957, 75, 221-223.
- 57 - BRIGONE J.P., OLIVIERI G.L., ALARIC J., TRIVOLET J.
Decreased circulating E Rosette forming cells in psoralen UVA
treated patients.
Arch. Derm. Res. (letter to the editor), 1977, 258, 305-306.

- 58 - OWENS D.W., GLIKSMANN J.M., FREEMAN R.G., CARNES R.
Biologic action spectra of 8-MOP determined by monochromatic light.
J. Invest. Derm., 1968, 52, 435-440.
- 59 - PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., TANENBAUM L., PATHAK M.A.
Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light.
New-Engl. J. of Medicine, 1974, 291, 1207-1211.
- 60 - PATHAK M.A., HSU J., SZABO G., FITZPATRICK T.B.
The photobiology of melanin, pigmentation in human skin.
In "Biology of normal and abnormal melanocyte" (T. Kawamura, T.B. Fitzpatrick and M. Seiji Eds).
University of Tokyo Press, Tokyo, 1971, p. 149-167.
- 61 - PATHAK M.A.
Mechanism of photosensitization and in vivo biological action spectrum of 8-methoxypsoralen.
J. Invest. Derm., 1961, 37, 397-407.
- 62 - PATHAK M.A., DANIELS F. Jr., FITZPATRICK T.B.
The present known distribution of furocoumarins (psoralens) in plants.
J. Invest. Derm., 1962, 39, 225.
- 63 - PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B.
Relationship of molecular configuration to the activity of furocoumarins which increase the cutaneous responses following longwave ultraviolet radiation.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 255.
- 64 - PATHAK M.A., SZABO G., EL MOFTY A.M.
Unpublished observations, 1966.
- 65 - PATHAK M.A., KRÄMER D.M.
Photosensitization of skin in vivo by furocoumarins (psoralens).
Biochim. Biophys. Acta, 1969, 195, 197-206.
- 66 - PATHAK M.A.
Mechanism of psoralen photosensitization and in vivo biological action spectrum of 8-MOP.
J. Invest. Derm., 1961, 37, 397-407.
- 67 - POMERANZ C.
Bergapten.
Monatsch, 1891, 12, 379.

68 - PRIESS H.

Les constituants de Faraga Xanthoxyloïdes Lam.
Ber. Pharm. Ges., 1911, 21, 227.

69 - RODIGHERO G. et coll.

Mechanism of skin-photosensitization by furocoumarins : Photo-reactivity of various furocoumarins with native DNA and with ribosomal RNA.
Bioch. Biophys. acta, 1970, 217, 40-49.

70 - SAPEIKA

Treatment of psoriasis at the Dead Sea.
S.A. Medical Journal, nov. 1976, p. 2021.

71 - SASAKI M.S., TONOMURA A.

A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents.
Cancer Res., 1973, 33, 1829.

72 - SCHAFFER V.

Artificial Production of ultraviolet radiation, Introduction and historical review.
The biologic effects of ultraviolet radiation.
F. Urbach Ed., Pergamon Press, 1969, p. 93.

73 - SCHMOECKEL G., SCHERER R., BRAUN-FALCO O.

Ultrastructural observations of PHA stimulated human lymphocytes treated with psoralen and UVA. Presented at 4th European Meeting of electron microscopy applied to cutaneous pathology.
Heidelberg, May 6 and 7, 1977.

74 - SCHÖNBERG A., SINA A.

Xanthotoxin from the fruits of ammi majus L.
Nature (London), 1948, 161, 481-482.

75 - SEZARY, HOROWITZ.

Eczema infantile, dans "Nouvelle pratique Dermatologique".
Darier, Tome V, 1936.

76 - SIDI E., ARON-BRUNETIERE R.

Les troubles de la pigmentation.
Précis de dermatologie corrective, 313-328, Paris : Masson et Cie, 1952.

77 - SIDI E., BOURGEOIS-GALLAVARDIN J.

Une nouvelle thérapeutique du vitiligo : Premiers résultats.
Presse Médicale, 1952, 60, 421-423.

78 - SIDI E., BOURGEOIS-GALLAVARDIN J.

The treatment of vitiligo with ammi majus linn. A preliminary note.

J. Invest. Derm., 1952, 18, 391-395.

79 - SIDI E., BOURGEOIS-GALLAVARDIN J.

Mise au point du traitement du vitiligo par l'Ammi Majus.
Presse Médicale, 1953, 61, 436-440.

80 - SIDI E., BOURGEOIS-GALLAVARDIN J.

Traitement des pigmentations inesthétiques.

Gaz. Méd. France, 1953, 22, 1203-1205.

81 - SIDI E.

Tolérance et intolérance aux produits cosmétiques 95-98.
Paris, Masson et Cie Ed., 1955.

82 - SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J., PLANAT P.

Dyschromies et vitiligo, leur traitement. Monographie.
Expansion Scientifique Franç., Vichy 1957, pp. 77-105.

83 - SWANBECK G., THYRESSON HÖK M., BREDBERG A., LAMBERT B.

Treatment of psoriasis with oral psoralens and long wave
ultraviolet light. Therapeutic results and cytogenetic hazards.
Acta Dermatovenereol., 1975, 55, 367-376.

84 - TANENBAUM et Coll.

Oral methoxsalen photochemotherapy. Cooperative clinical.
Trial PUVA - technician manual.

85 - THOMS H.

Constitution de la xanthotoxine et ses rapports avec le
bergapten.

Ber. Deutsch. Ges., 1911, 44, 3325.

86 - TODA K., PATHAK M.A., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., QUEVEDO
W.C. Jr.

Alteration of racial differences in melanosome distribution
in human epidermis after exposure to ultraviolet light.

Nature New Biol., 1972, 236, 143.

87 - TODA K., IKEMURA I., MORIKAWA F., NAKA YAMA Y., PATHAK M.A.

The size of melanosome and photodamage of DNA.

Yale J. Biol. Med., 1973, 46, 429.

- 88 - TROSKO J.E., ISOUN M.
Photosensitizing effect of trisoralen on DNA synthesis in human cells grown in vitro.
Int. J. Radiat. Biol., 1971, 19, 87-92.
- 89 - VAN SCOTT E., HAINS J.A.
Cutaneous lymphomas. Dans "Dermatology in general medicine", T.B. Fitzpatrick, K.A. Arndt, W.H. Clark et Coll.
Eds New-York Mc Graw Hill, 1971 557-567.
- 90 - WALTER J.F., VOORHEES J.J., KELSEY W.H., DUELL E.A.
Psoralen plus black light inhibits epidermal DNA synthesis.
Arch. Dermatol, 1973, 107, 861-865.
- 91 - WHITNEY W.D.
Atharva-Veda Samhitā (Translation and Notes). Harvard Oriental Series, vol. 7, Lanman, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1905.
- 92 - WILLIS I., KLIGMAN A., EPSTEIN J.
Effects of long ultraviolet rays on human skin : photoprotective or photoaugmentative ?
J. Invest. Derm., 1973, 59, 416-420.
- 93 - WOLFF K., HÖNIGSMANN H., GSCHNAIT F., KONRAD K.
Photochemotherapie bei Psoriasis, Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten.
Dt Med. Wschr., 1975, 100, 2471.
- 94 - WOLFF K., KONRAD K.
Melanin pigmentation : An in vivo model for studies of melanosome kinetics within keratinocytes.
Science 1971, 174, 1034.
- 95 - WOLFF K., KONRAD K.
Phagocytosis of latex beads by epidermal keratinocytes in vivo.
J. Ultrastruct. Res., 1972, 38, 252.
- 96 - WOLFF K.
Melanocyte - keratinocyte interactions in vivo : the fate of melanosomes.
Yale J. Biol. Med., 1973, 46, 384.
- 97 - WOLFF K., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., GSCHNAIT F., GILCHREST B., HÖNIGSMANN H., PATHAK M.A.
Photochemotherapy of psoriasis with oral psoralens.
J. Invest. Derm., 1975, 64, 295.

98 - ZAYNOUN S., KONRAD K., GSCHNAIT F., WOLFF K.

The pigmentary response to photochemotherapy.

Acta Dermatovenere (Stockholm), 1977, 57, 431-440.

99 - ZLATKOV N.B.

Indikationen und Kontraindikationen bei der heliothérapie
der hautkrankheiten.

Zangew-Bader - Klimaheilk, 1973, 20/5-6 , 408-412.

Vitiligo & Leucodermiss

Achromie

Le vitiligo est une achromie acquise de cause inconnue qui affecte toutes les races. C'est la plus courante des hypopigmentations. Alors qu'une hypermélanose circonscrite peut résulter d'une quantité de causes (génétique, chimique, métabolique, endocrinienne, inflammatoire ou infectieuse), le terme de vitiligo se rapporte habituellement à une perte totale de pigmentation, acquise, idiopathique, maculeuse. Bien que le vitiligo n'ait pas de retentissement fonctionnel ou léthal, il peut avoir des effets psychologiques et sociologiques très importants sur l'individu.

La photochimiothérapie du vitiligo utilisant le 8 méthoxypsoralène en administration systémique et la lumière solaire comme source d'U.V.A. est utilisée depuis fort longtemps (3). Cette méthode est malheureusement soumise aux conditions atmosphériques qui, dans notre région, ne permettent pas un traitement efficace (3 mois par an).

Depuis la mise au point de la photochimiothérapie par le 8-méthoxypsoralène et les U.V.A., les malades atteints de vitiligo peuvent maintenant être traités d'une manière ininterrompue.

Aux Etats-Unis, PARRISH et Coll. ont déjà utilisé une telle méthodologie pour le traitement du vitiligo (8).

Leurs résultats nous ayant paru encourageants, nous avons décidé d'utiliser cette technique thérapeutique.

Les résultats que nous rapportons concernent un groupe de 33 malades traités pendant une période supérieure à un an (6).

A - MATERIEL ET METHODES

1/- Malades étudiés :

33 vitiligos traités de septembre 1976 à décembre 1977 ont été inclus dans cette étude.

Il s'agit de 19 femmes et 14 hommes, âgés de 11 à 48 ans. Parmi ceux-ci, 6 sont d'origine nord-africaine. Aucun sujet de race noire n'a été traité.

Le tableau I résume la répartition des malades en fonction du type de peau :

Tableau I

Type de peau	Nbre de malades
I	0
II	5
III	16
IV	2
V	10
VI	0

L'ancienneté du vitiligo varie de 1 à 39 ans. Un contexte familial de vitiligo existe chez 5 malades. Enfin, chez 4 malades, le vitiligo était associé à une autre affection dermatologique ou extradermatologique : Basedow (1 cas) ; Myxoedème acquis de l'adulte (1 cas) ; psoriasis (1 cas) ; naevus de Sutton (1 cas).

L'étendue du vitiligo chiffrée en pourcentage de la surface corporelle se répartit de la manière suivante : 21 ont une atteinte inférieure à 30 %, 10 entre 30 et 70 % et 2 une atteinte supérieure à 70 %. Les extrêmes varient de 2,5 à plus de 90 %.

La grande majorité des malades sont des vitiligo vulgaires, sous forme de plaques circonscrites généralisées (voir tableau II page suivante). Un cas de vitiligo palmaire a été traité par l'appareil des mains.

Tableau II

Répartition des malades en fonction
du type clinique de vitiligo

Type de vitiligo	Nombre de malades
Localisé	2
Généralisé	29
Universalis	2

14 des 33 malades avaient reçu des traitements antérieurs : soit 8-méthoxypsoralène per os (4 cas) ou localement (5 cas) associé à l'irradiation solaire, soit triméthylpsoralène + soleil (8 cas), soit psoralène + soleil (4 cas). Certains des malades suivis depuis plusieurs années ont suivis 2 ou 3 de ces traitements.

Aucun des malades inclus dans cette étude n'a suivi un autre traitement pour son vitiligo durant les mois qui ont précédés la photochimiothérapie orale.

2/- Protocole :

Les malades ont été irradiés à raison de 3 fois par semaine avec la progression d'énergie décrite ci-dessus au chapitre des généralités.

Cette progression théorique a dû être parfois modulée en fonction des réactions de la peau lésionnelle. Nous n'avons jamais dépassé 14 J/cm² émission (soit 7 J/cm² réception) au cours d'une même séance.

Les doses d'U.V.A. initiales calculées en fonction du type de peau ont été valables pour les malades présentant des lésions circonscrites, localisées ou généralisées. Cette posologie a dû bien sûr être plus prudente pour les cas de vitiligo universalis.

La durée du traitement a varié de 2 à 15 mois.

Au moment de cette étude, 20 malades sont en traitement depuis moins de 6 mois, 9 malades depuis plus de 6 mois, mais moins d'un an et 4 malades depuis plus d'un an.

Le nombre de séances varie de 16 à 116 séances.
7 malades ont reçu moins de 30 séances, 15 malades ont reçu de 30 à 70 séances, et 11 malades plus de 70 séances.

L'énergie totale administrée a varié de 89 à 1475 J/cm².
Le tableau III ci-dessous montre la répartition des malades en fonction de l'énergie reçue.

Tableau III

Energie en U.V.A. (Joules/cm ²)		Nombre de malades
Emission	Réception	
≤ 400	≤ 200	13
400-1000	200-500	13
≥ 1000	≥ 500	7

B - RESULTATS

1/- Evaluation des résultats :

a)- La réponse clinique a été évaluée en fonction du pourcentage de repigmentation des zones atteintes. 4 catégories ont été distinguées :

- Excellent résultat : au moins 90 % des zones atteintes ont repigmenté. Dans ces cas, la grande majorité des plaques ont réagi favorablement. Seules les zones habituellement réfractaires (muqueuses, dos des mains, régions palmo-plantaires) n'ont pas réagi.
- Bon résultat : repigmentation de 50 % à 90 % des zones atteintes.
- Résultat médiocre : repigmentation inférieure ou égale à 50 % des zones atteintes.
- Echec : aucun signe de repigmentation.

Les résultats obtenus ont été étudiés en corrélation avec plusieurs paramètres cliniques et thérapeutiques.

c)- Etude histoenzymologique et ultrastructurale :

Quatre malades ont été étudiés. Ils ont été choisis du fait de leur réponse rapidement favorable au traitement. Chez ces malades l'ancienneté du vitiligo était respectivement de 2, 6, 8 et 20 ans. Tous ont obtenu ultérieurement une repigmentation homogène et totale des zones étudiées.

3 biopsies ont été pratiquées chez les malades étudiés :

- fragment I : contre des îlots de repigmentation ;
- fragment II : à cheval sur la zone repigmentante et la zone achromique ;
- fragment III : peau saine de voisinage.

Un morceau de chacun des 3 fragments a été étudié par la split-dopa, méthode qui permet de déterminer le nombre de mélanocytes par mm² d'épiderme dans la peau repigmentante et dans la peau saine de voisinage.

3 fragments ont été étudiés au microscope électronique chez les 4 malades en vue de la mesure de la taille et du mode de distribution des mélanosomes :

- les diamètres longitudinaux et transversaux ont été étudiés. Pour chaque prélèvement, les diamètres moyens des mélanosomes ont été déterminés. Un total de 800 mélanosomes a été mesuré.
- Le nombre des mélanosomes isolés et le nombre des mélanosomes groupés dans les kératinocytes ont été également déterminés. 1600 mélanosomes au total ont été comptés.

2/- Résultats :

a)- Résultat global :

Le tableau IV ci-après résume les résultats globaux du traitement : 14 malades (42 %) ont obtenu un résultat jugé bon ou excellent.

Tableau IV

Résultats globaux

Résultats	% surf. cutanée atteinte ayant repigmenté	Nombre de malades	%
Excellent	90 %	5	15 %
Bon	50-90 %	9	27 %
Médiocre	50 %	13	39 %
Echec	0 %	6	18 %

b)- Résultats en fonction de la durée du traitement :

Ces résultats figurent dans le tableau V. Il apparaît que le pourcentage de bon ou d'excellent résultat est plus important chez les malades ayant plus de 6 mois de traitement.

Tableau V

Résultats	Groupe I ≤ 6 mois (20 cas)	Groupe II 6-12 mois (9 cas)	Groupe III ≥ 12 mois (4 cas)
Excellent	3 (15 %)	2	
Bon	4 (20 %)	4	1
Médiocre	8 (40 %)	2	3
Echec	5 (25 %)	1	

c)- Résultats en fonction du nombre de séances et de l'énergie en U.V.A.

Ces résultats figurent sur les tableaux VI et VII ci-après. Les 2 paramètres étudiés sont bien sûr fonction l'un de l'autre. les résultats les meilleurs sont obtenus chez les malades ayant eu

le plus grand nombre de séances d'irradiation et ayant reçu la plus grande quantité d'énergie en U.V.A.

Tableau VI

Résultats en fonction du
nombre de séances d'irradiation

Résultats	Groupe I ≤ 30 séances (7 cas)	Groupe II 30-70 séances (15 cas)	Groupe III ≥ 70 séances (11 cas)
Excellent	0	3	2
Bon	0	3	5
Médiocre	2	9	3
Echec	5	0	1
		40 %	63 %

Tableau VII

Résultats en fonction de
l'énergie en U.V.A.

Résultats	Groupe I ≤ 400 J/cm ² Emiss. ≤ 200 J/cm ² Récept (13 cas)	Groupe II 400-1000 J/cm ² Emiss. 200- 500 J/cm ² Récep (13 cas)	Groupe III ≥ 1000 J/cm ² Emiss. ≥ 500 J/cm ² Récep (7 cas)
Excellent	1	2	2
Bon	2	5	3
Médiocre	5	5	2
Echec	5	1	
	23 %	54 %	

d)- Résultats en fonction de l'extension du vitiligo :

Le tableau VIII ci-après résume ces résultats. Le nombre de malades appartenant au groupe III est trop faible pour permettre des conclusions précises.

Tableau VIII

Résultats en fonction
de l'extension du vitiligo
(exprimé en pourcentage de la surface corporelle)

Résultats	Groupe I ≤ 30 % (21 cas)	Groupe II 30-70 % (20 cas)	Groupe III ≥ 70 % (2 cas)
Excellent	3] 47,5 %	2] 40 %	
Bon	7]	2]	
Médiocre	7	4	2
Echec	4	2	

e)- Résultats en fonction du sexe :

Ces résultats sont portés sur le tableau IX ci-dessous

Tableau IX

Résultats	Hommes (14 cas)	Femmes (19 cas)
Excellent	2] 36 %	3] 47,5 %
Bon	3]	6]
Médiocre	7	6
Echec	2	4

f)- Résultats en fonction de l'âge des malades :

La tableau X (page suivante) montre la répartition des résultats en fonction de l'âge des malades.
3 tranches d'âge (10-19 , 20-29 , 30-50) ont été étudiées.

Tableau X

Résultats en fonction de l'âge des malades

Résultats	Groupe I 10-19 ans (8 cas)	Groupe II 20-29 ans (14 cas)	Groupe III 30-50 ans (11 cas)
Excellent	1	4	0
Bon	1	4	4
Médiocre	3	4	6
Echec	3	2	1

g/- Résultats en fonction de l'ancienneté du vitiligo :

Tableau XI

Résultats	Groupe I 1-5 ans (13 cas)	Groupe II 6-15 ans (14 cas)	Groupe III > 15 ans (6 cas)
Excellent	1] 38 %	3] 50 %	1
Bon	4]	4]	1
Médiocre	4	5	4
Echec	4	2	0

h)- Résultats en fonction du type de peau :

Seuls les types de peau III et V peuvent être correctement étudiés. Le nombre des malades de type de peau IV est trop faible pour permettre des conclusions générales. (Voir tableau XII page suivante).

Tableau XII

Résultats en fonction du type de peau

Résultats	Type II (5 cas)	Type III (16 cas)	Type IV (2 cas)	Type V (10 cas)
Excellent	1	2 56 %		3
Bon	2	7		2
Médiocre	2	5	2	2
Echec		2		3

i)- Résultats en fonction du contexte familial :

5 malades présentaient un contexte familial de vitiligo. Parmi ceux-ci, 3 ont obtenu une repigmentation supérieure à 50 %, mais inférieure à 90 % ; 1 a présenté une repigmentation inférieure à 50 % et 1 a été un échec.

j)- Résultats en fonction du contexte pathologique associé :

Le cas de vitiligo associé à 1 naevus de Sutton a obtenu une repigmentation supérieure à 50 %, mais inférieure à 90 %. Chez les 2 malades qui présentaient respectivement l'association vitiligo-psoriasis et vitiligo-Basedow, la repigmentation obtenue a été inférieure à 50 %. Enfin, le cas de vitiligo associé à un myxoedème a été un échec.

k)- Effets secondaires :

Les effets secondaires observés au cours du traitement sont résumés dans le tableau XIII ci-après :

Tableau XIII

Effets secondaires

Effets secondaires	Nombre	%
Erythème	4	12 %
Brûlure	7	21 %
Koebner	2	6 %
Nausées	3	9 %
Prurit	4	12 %
Sécheresse cutanée	33	100 %
Hyperpigmentation résiduelle	27	81 %
Hypertrichose du dos des doigts et des mains	2	6

1)- Résultats histologiques :

Le tableau XIV montre les résultats du compte des mélanocytes pratiqué en zone repigmentée et dans la peau saine environnante.

1°/- Epiderme :

Au centre des îlots de repigmentation, les mélanocytes se distribuent régulièrement. Ils sont en général de la même taille que les mélanocytes de la peau saine environnante. Ils possèdent cependant des dendrites plus longs et plus nombreux. Leur activité dopa-oxydasique paraît également un peu plus intense.

Au niveau de la limite entre la zone repigmentante et la zone achromique, on observe des mélanocytes dont la taille est très importante, puisqu'elle peut dépasser 5 fois la taille des mélanocytes normaux. L'hypertrophie porte sur le corps cellulaire, mais le nombre des dendrites est très augmenté au point que certains mélanocytes ont un aspect chevelu. La dopa-réaction est très intense, beaucoup plus intense que dans les mélanocytes localisés au centre des

ilôts de repigmentation. Par endroits, certains mélanocytes ont un aspect allongé bipolaire. La limite entre la zone repigmentante et la zone vitiligineuse est en général bien marquée. Il n'est cependant pas rare d'observer quelques mélanocytes isolés au niveau des zones achromiques. Ceux-ci sont cependant toujours à proximité des berges de l'ilôt de repigmentation et possèdent les mêmes caractères morphologiques et enzymatiques qui peuplent cette zone.

En général, aucun mélanocyte n'est visible dans les zones achromiques.

2°/- Follicules pileux :

Au sein de l'ilôt de repigmentation, on observe constamment un ou plusieurs follicules pileux. Des mélanocytes sont identifiables au niveau de la partie profonde du follicule pileux et de l'infundibulum, mais également au niveau de la partie moyenne.

Ces mélanocytes possèdent les mêmes caractéristiques morphologiques et enzymatiques que ceux que l'on observe à la périphérie des îlots de repigmentation. Plus rarement, il est possible d'observer quelques follicules pileux dont la partie profonde est le siège d'une véritable prolifération de cellules mélanocytaires. Les follicules pileux où sont observés des mélanocytes siègent toujours au sein d'une zone où les mélanocytes épidermiques sont présents. A l'inverse, les follicules pileux siégeant dans les zones achromiques sont en général amélaniques.

Sur les coupes semi-fines, aucune image de mitose mélanocytaire n'a pu être observée dans la basale épidermique tant au centre qu'en périphérie des îlots de repigmentation.

Tableau XIV

Malade	Zone biopsiée	Nbre moyen de mélanocytes/mm ² d'épiderme $\pm$ écart-type	
		Peau saine	Ilôt de repigmentation
I	Poitrine	990 $\pm$ 118	676 $\pm$ 148
II	Dos	1250 $\pm$ 228	912 $\pm$ 152
III	Dos	1270 $\pm$ 220	760 $\pm$ 130
IV	Abdomen	1216 $\pm$ 228	1444 $\pm$ 228

m)- Résultats de l'étude ultrastructurale :

Aucune cellule indéterminée n'a été observée au niveau des zones de repigmentation et seules quelques cellules de Langerhans suprabasales ont pu être observées.

Les mélanocytes des zones de repigmentation sont hyperactifs. Ils contiennent de nombreux mélanosomes de stade II, III et IV. Le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, et les mitochondries sont bien visibles, témoignant d'une importante activité de synthèse. Leur noyau est généralement large avec des profils nucléaires bien visibles. Ces mélanocytes sont plus actifs que ceux de la peau saine environnante.

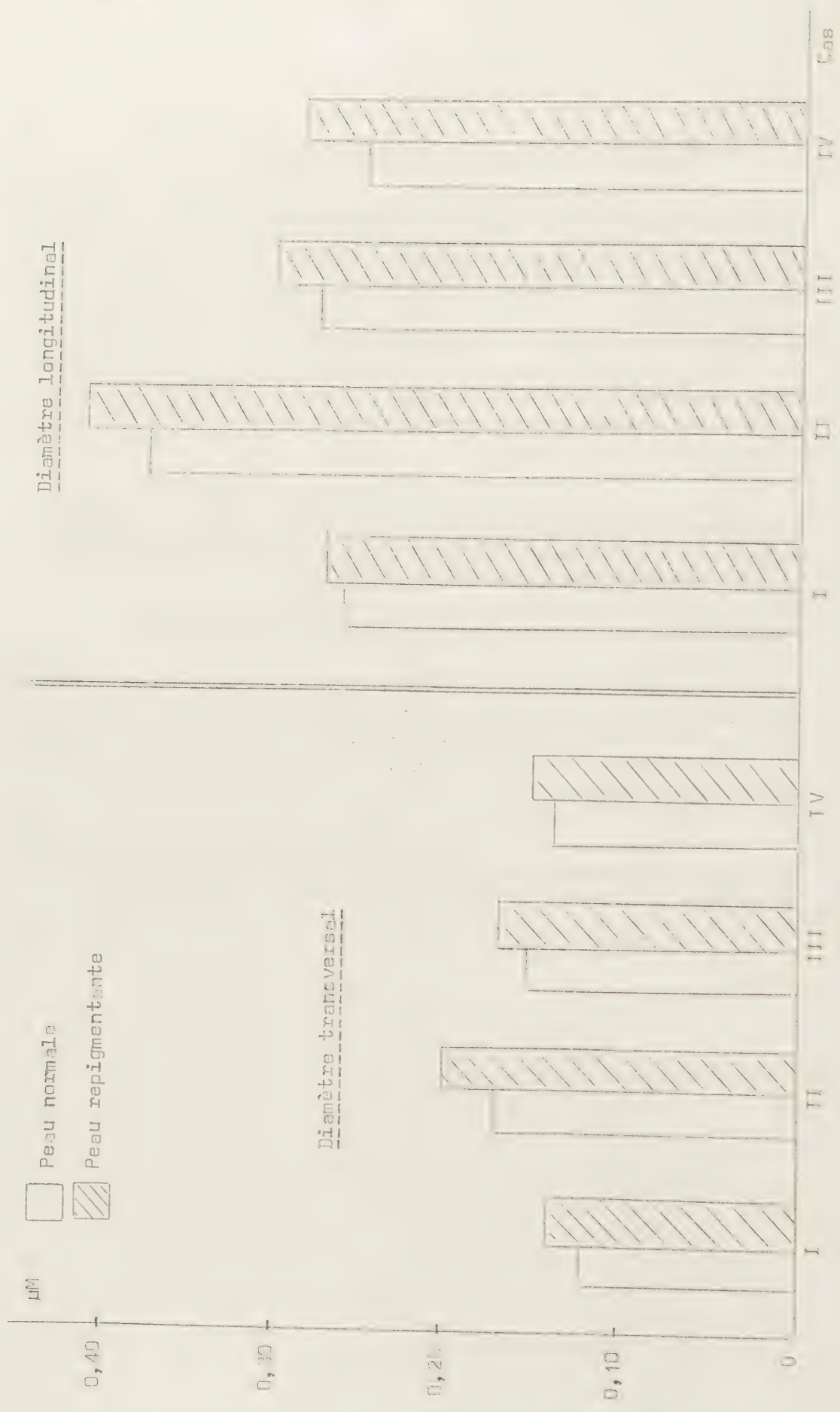
De nombreux dendrites sont observés au niveau des assises suprabasales. Ils contiennent tous des mélanosomes complètement mélanisés et de nombreux microfilaments. Les kératinocytes des assises basales et suprabasales contiennent un grand nombre de mélanosomes matures isolés ou en complexes.

Aucune image de mitose mélanocytaire n'a pu être observée.

Certains mélanocytes montrent des altérations cytoplasmiques parfois marquées. Les mitochondries sont ballonnées et la dilatation du réticulum endoplasmique granuleux confère parfois au cytoplasme un aspect pseudovasculaire. Quelques mélanocytes contiennent des vacuoles lipidiques.

Les tableaux XV et XVI montrent respectivement le résultat des mensurations des mélanosomes et leur mode de groupement dans les zones repigmentées et dans la peau saine avoisinante.

Tableau XV



Taille moyenne des mélanosomes - Diamètres transversal et longitudinal.

Tableau /VI

Mode de groupement des mélanosomes
dans les kératinocytes

Malade	% des mélanosomes isolés	
	Peau saine	Peau repigmentée
I	57	58
II	33	52
III	46	50
IV	29	44

C - COMMENTAIRES

1)- Il apparaît que la photochimiothérapie orale utilisant le 8-méthoxypsoralène et les U.V.A. permet d'obtenir une repigmentation partielle importante au total chez 42 % des malades traités. Toutefois seuls les résultats qui ont été estimés comme "excellents" sont esthétiquement satisfaisants ; si l'on ne prend en compte que ces cas, le pourcentage de réussite de la technique tombe à 15 %.

Peu de séries concernant la photochimiothérapie orale du vitiligo ont été rapportées jusqu'à ce jour. De plus, les comparaisons de résultats obtenus avec un appareillage différent; appréciées selon les critères variés sont toujours difficiles à établir. Nos résultats paraissent assez proches de ceux qu'ont obtenus PARRISH et Coll. (8) chez 13 malades traités par l'association 8-méthoxypsoralène - U.V.A. . Une repigmentation supérieure ou égale à 50 % a été obtenue chez 6 des 13 malades.

LYNCH et Coll. (5) rapportent une série limitée de 10 malades traités par l'association 8-M.O.P. per os plus U.V.A. . Les modalités du protocole de traitement utilisé ne sont pas mentionnées. Les auteurs ont obtenus une repigmentation partielle dans 7 cas. Aucun des malades n'a obtenu une repigmentation totale.

Dans notre série, tous les malades ayant débuté la photochimiothérapie orale ont été inclus.

Or 5 malades ont arrêté précocement le traitement ou ont reçu des doses insuffisantes (absentéisme). Si l'on ne considère que les malades ayant reçu un minimum de 200 J/cm² (20 cas), 12 malades (60 %) ont montré une repigmentation supérieure ou égale à 50 %. Dans la série américaine déjà mentionnée (8), le nombre d'échec (4/13) est un peu plus élevé que dans notre série.

Les meilleurs résultats sont en général obtenus chez les malades ayant reçu les doses les plus importantes d'U.V.A. et par conséquent le plus grand nombre de séances.

Cette conclusion présente cependant quelques exceptions. Ainsi 3 des malades qui ont repigmenté à plus de 90 % ont obtenu ce résultat avec des doses d'U.V.A. qui sont tolérables (respectivement 213, 177,5 et 213 J/cm² réception). Il existe donc des malades qui répondent rapidement à la thérapeutique. Le petit nombre de ces malades ne nous permet pas de dégager des critères cliniques d'identification, mais à priori ce groupe paraît très hétérogène.

Les différents paramètres cliniques (âge et sexe des malades, ancienneté de l'affection, extension du vitiligo, contexte familial) ne paraissent pas influencer le résultat du traitement d'une manière significative.

En ce qui concerne les types de peau III et V il ne semble pas exister de différence de réactivité vis-à-vis de la PUVA thérapie. Pourtant, nous avons eu l'impression, au début de cette étude, que les malades de type V réagissaient favorablement au traitement plus rapidement que les autres.

Les effets secondaires de la photochimiothérapie orale du vitiligo sont superposables à ceux que l'on observe pour le traitement du psoriasis. Il est toutefois très important de suivre de très près les malades pour moduler la progression des doses d'UVA et éviter ainsi les accidents phototoxiques. Malgré une surveillance précise, des brûlures légères sont survenues chez 7 de nos 33 malades et dans 2 de ces cas elles ont laissé place à des lésions dépigmentées par un phénomène de Köbner. La sécheresse cutanée a été observée chez tous les malades au cours de ces traitements prolongés.

Elle est particulièrement nette sur les lésions dépigmentées. L'utilisation d'émollients nous a permis de lutter efficacement contre cet effet secondaire indésirable. La repigmentation des plaques de vitiligo est dans la grande majorité des cas un peu plus foncée que la peau saine environnante.

Enfin, 2 femmes jeunes ont présenté une hypertrichose du dos des doigts et des mains. Cet effet de l'association psoralène-UVA sur les follicules pileux a déjà été signalé dans la littérature (9).

Nous avons observé dans ce groupe de malades traités par photochimiothérapie un certain nombre de constatations qui auraient été faites au cours du traitement du vitiligo par la lumière solaire et les psoralènes.

En particulier, la notion des zones difficiles à repigmenter se retrouvent : celles-ci correspondent aux muqueuses, aux mamelons, et aux organes génitaux externes, au dos des doigts et des orteils, aux régions palmo-plantaires (échec du traitement du vitiligo palmaire entre autres), aux plaques où existent une leucotrichie. Au contraire, le visage, le thorax, l'abdomen, le dos et les membres répondent en général assez bien.

La repigmentation s'est faite dans la grande majorité des cas selon un mode périfolliculaire. Cependant chez un malade, elle s'est indiscutablement faite à partir des bordures par progression centripète de celles-ci.

Les premiers signes de repigmentation apparaissent en général à la fin du deuxième mois (en général avant la 25ème séance).

L'analyse des résultats excellents et des échecs ne nous permet pas de dégager des paramètres cliniques pour établir un pronostic thérapeutique. Il nous est encore impossible de distinguer les "bons répondeurs" des "mauvais répondeurs", les "répondeurs rapides" des "répondeurs lents".

La stabilité des résultats est un paramètre difficile à apprécier. Une des cinq malades qui avait repigmenté à plus de 90 % a pu être revue 4 mois après l'arrêt de son traitement. Elle présentait alors quelques signes discrets de dépigmentation au sein des zones qui avaient antérieurement repigmenté.

Nous avons noté l'influence des traitements antérieurs par les psoralènes et la lumière solaire chez nos malades. 12 malades ayant utilisé soit le 8-méthoxypsoralène localement ou per os, soit le psoralène, soit le triméthylpsoralène, avaient obtenu un certain degré de repigmentation pendant des traitements dont la durée variait de 2 à 4 mois l'été. Dans aucun de ces cas cependant

la repigmentation n'avait été supérieure à celle obtenue grâce à la photochimiothérapie orale.

Dans 2 cas où des traitements antérieurs, respectivement 8-M.O.P. + soleil et T.M.P. + soleil, n'avaient donné aucun résultat, la photochimiothérapie orale a induit une repigmentation supérieure à 50 % dans 1 cas et inférieure à 50 % dans l'autre cas.

La comparaison entre l'efficacité respective du soleil et les sources d'U.V.A. est donc bien difficile à établir à partir de nos résultats.

Si l'on se base sur des données de la littérature, l'association du 8-M.O.P. + soleil permettrait d'obtenir une repigmentation totale ou partielle dans des pourcentages variant de 61 % (3) à 73 % (9). Ces résultats sont comparables à ceux que nous avons obtenus puisque 24 de nos 33 malades (environ 73 %) ont montré des signes de repigmentation totale ou partielle. Il semble donc que l'on puisse conclure que les sources artificielles aient une efficacité équivalente à celle de la lumière solaire. PARRISH et Coll. (8) ont également constaté que l'association T.M.P. + U.V.A. et T.M.P. + lumière solaire donne des résultats équivalents. Donc les lampes artificielles émettrices d'U.V.A. peuvent constituer des substituts efficaces de la lumière solaire.

Il apparaît en définitive que la photochimiothérapie orale utilisant l'association du 8-méthoxypsoralène + U.V.A. ne va pas bouleverser la thérapeutique du vitiligo. L'avantage qui résulte de cette méthode est de pouvoir faire un traitement à longueur d'année.

De ce fait, les malades "bons répondeurs" pourront se traiter plus longtemps, augmentant ainsi leur chance de repigmentation. Toutefois, il semble peu probable que l'introduction des lampes émettant de fortes énergies dans l'U.V.A. ait permis de réduire le groupe des "mauvais répondeurs". Enfin, la vitesse de repigmentation ne paraît pas augmentée par rapport à la lumière solaire dans le groupe des bons répondeurs. Quelques cas isolés suggèrent même la conclusion inverse. Le traitement du vitiligo par la photochimiothérapie orale reste donc long et astreignant.

La détection précoce des mauvais répondeurs nous paraît fondamentale afin d'éviter de délivrer à des sujets qui ne repigmenteront pas des doses considérables d'U.V.A. . Nous considérons les 12 premières semaines de traitement comme une période d'essai. Toit vitiligo qui a suivi son traitement régulièrement et qui ne montre aucun signe de repigmentation à l'issue de cette période doit arrêter la photochimiothérapie orale.

Malgré ces résultats encore relativement décevants cette technique nous permet de prendre en charge pendant toute l'année le traitement de nos cas de vitiligo. Elle nous paraît bien préférable à l'attitude qui consiste à ne rien faire et qui ne saurait par conséquent être source de progrès. Le problème du pouvoir oncogène de l'association psoralène-U.V.A. est loin d'être résolu. Mais il existe aujourd'hui aucune évidence clinique ou expérimentale de l'induction des tumeurs cutanées malignes par cette méthode chez l'homme. Enfin, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'efficacité de psoralènes autres que le 8-méthoxy-psoralène dans le traitement du vitiligo.

2)- Etude histoenzymologique et ultrastructurale (7)

JARRETT et SZABO (4) ont observé des mélanocytes de grande taille au niveau des plaques de vitiligo ayant repigmenté sous l'action d'applications locales de 8-méthoxypsoralène et de 8-isoamylèneoxypsoralène en présence d'ultra violets. Leur étude semble avoir porté essentiellement sur des biopsies faites à la limite des plaques de vitiligo et de la peau saine environnante. Ils concluent qu'une repigmentation des zones vitiligineuses par des mélanocytes provenant de la peau saine environnante est peu probable. Ils suggèrent que la repigmentation du vitiligo proviendrait d'une réactivation des mélanocytes dopa (-) qui persistent au sein des lésions. Ils individualisent un vitiligo absolu (présence de mélanocytes non dopa (+)) qui ne peut repigmenter et des vitiligos relatifs (mélanocytes dopa (+) présents en nombre normal ou diminué) qui peuvent repigmenter.

BLEEKEN (1) a étudié en histochimie et en microscopie électronique des plaques vitiligineuses dont la repigmentation a pu être obtenue par un traitement dermocorticoïde local. Au niveau de ces zones, les mélanocytes sont moins nombreux que dans la peau saine avoisinante. Ils sont par contre beaucoup plus dendritiques, ont une activité dopa-oxydase intense et contiennent de nombreux mélanosomes dont la taille, la forme et la mélanisation paraissent normales.

Nos observations morphologiques montrent que des mélanocytes de grande taille possédant une activité dopa-oxydase importante sont présents au niveau de la collerette d'extension des îlots de repigmentation. La densité des mélanocytes dans la collerette

périphérique des îlots de repigmentation est inférieure à celle de la région centrale. De même, la densité des mélanocytes au centre des îlots de repigmentation est toujours significativement inférieure à celle de la peau saine. Cette constatation est en accord avec des observations faites au niveau de zones repigmentées de vitiligo après un traitement corticoïde local (1). Il est intéressant de noter que malgré ce nombre réduit de mélanocytes, les îlots de repigmentation paraissent cliniquement plus sombres que la peau saine avoisinante. La diminution des cellules pigmentaires paraît donc être largement compensée à ce niveau par une activité accrue de synthèse des mélanosomes (2). De plus, bien qu'une étude quantitative n'ait pu être effectuée, il semble que le transfert des mélanosomes aux kératinocytes soit augmenté.

Des mélanocytes d'une taille comparable et possédant également une très forte activité dopa-oxydasique sont également observés au niveau des follicules pileux localisés au sein des îlots de repigmentation. Au niveau de certains follicules pileux, il existe une accumulation importante de ces "grands mélanocytes" qui entourent totalement le bulbe. Au niveau de la plupart des follicules pileux, des mélanocytes sont constamment observés au niveau de l'infundibulum, mais surtout au niveau de la partie moyenne du follicule pileux. Or en l'absence de stimulation, il est exceptionnel d'observer des mélanocytes dans cette zone.

Il existe d'autre part une étroite corrélation entre la présence de follicules pileux pigmentés et l'existence d'une repigmentation épidermique.

Ces observations suggèrent une origine folliculaire des mélanocytes qui recolonisent l'épiderme vitiligineux, ce que nous étudierons plus loin.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ELEENEN J.S.

The treatment of vitiligo with topical corticosteroids.
Brit. J. Derm. (1976), 94 (suppl. 12) 43-49.

2 - CARTER D.M.

Biologic effects of photomediated binding of trimethylpsoralen
to D.N.A.
J. Invest. Dermatol. (1975), 64, 288.

3 - EL MOFTY A.M.

Vitiligo and psoralens.
Pergamon Press, Oxford, 1968.

4 - JARRETT et SZABO G.

The pathological varieties of vitiligo and their response to
treatment with meladinine.
Brit. J. Derm. (1956) 68, 313.

5 - LYNCH W.S., MARTIN J.S., ROENIGK H.H.

Clinical results of photochemotherapy. The Cleveland Clinic
Experience.
Cutis (1977), 20, 477-480.

6 - ORTONNE J.P., SANNWALD C., THIVOLET J.

La photochimiothérapie orale du vitiligo.
Ann. Derm. Venereol (Paris) : à paraître

7 - ORTONNE J.P., MAC DONALD D.M., MICOUD A., THIVOLET J.

Oral photochemotherapy in the treatment of vitiligo : Histo-
enzymological and ultrastructural study.
À paraître

8 - PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., SHEA C., PATHAK M.A.

Photochemotherapy of vitiligo.
Arch. Dermatol. (1976), 112, 1531-1534.

9 - SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J., PLANAT P.

Dyschromies et vitiligo, leur traitement.
Monographie. Expansion Scientifique Française (1957).

Leucodermie

Un certain nombre de dermatoses donnent lieu à des taches décolorées ou leucodermies qui se détachent nettement sur la peau voisine, surtout lorsque celle-ci est halée par le soleil. On retrouve, à l'origine de ces achromies post-lésionnelles, de nombreuses dermatoses. Les plus fréquentes cependant sont celles qui succèdent aux épidermomycoses (pityriasis versicolor) et aux eczématides à la suite d'exposition solaire.

A - MATERIEL - METHODES

1/- Malades étudiés :

2 cas de leucodermie ont été traités par la photochimiothérapie orale ; il s'agit de 2 femmes qui présentaient des eczématides achromiantes.

2/- Evaluation des résultats :

La réponse clinique a été évaluée comme excellente quand la pigmentation était identique à celle de la peau avoisinante. Aucune biopsie cutanée n'a été faite.

B - OBSERVATIONS

* Mademoiselle POU... Noëlle, 25 ans. Observation n° 1.

- Rappel clinique :

Eczématides achromiantes sur les bras persistantes depuis un an et apparues au retour des vacances.

- Traitement photochimiothérapique :

- . Peau : type III
- . Dose 8-M.O.P. : 30 mg - Poids : 54 kg.
- . Nombre de séances : 15
- . Schéma thérapeutique : 3 séances/semaine
- . Dose U.V.A. : 45 J (réception).

- Evaluation des résultats :

Repigmentation totale en 15 séances (1 mois).

* Madame BOU... Anne-Marie, 23 ans. Observation n° 2.

- Rappel clinique :

Eczématides achromiantes disséminés sur le corps et le visage, finement squameuses, persistantes depuis 2 ans, et n'ayant pas réagi par un traitement par lampe à ultra-violets.

- Traitement photochimiothérapique :

- . Peau : type III
- . Dose 8-M.O.P. : 30 mg - Poids : 48 kg.
- . Nombre de séances : 27
- . Dose U.V.A. : 143 j/cm² (réception).

- Evaluation des résultats :

Repigmentation en 27 séances (2 mois).

C - RESULTATS

- Les résultats ont été excellents dans ces 2 cas, selon les critères déjà définis.
La pigmentation était esthétiquement valable, sans différence avec celle de la peau saine avoisinante.

D - DISCUSSION

Selon l'étiologie de la leucodermie, la repigmentation est ou n'est pas obtenue. SIDI rapporte les observations suivantes :

- Les troubles pigmentaires achromiques ou leucomélanodermiques de la lèpre et de la syphilis ne se laissent pas influencer par le traitement.

- Les cicatrices achromiques, notamment celles des brûlures, traitées par badigeonnages avec méladinine, suivis d'irradiations d'ultra-violetes n'obtiennent qu'exceptionnellement une repigmentation momentanée.

- Mais les leucodermies post-eczématides ou consécutives aux épidermomycoses (pityriasis versicolor achromiant) repigmentent, après un traitement étiologique, en appliquant le traitement local du vitiligo, c'est-à-dire des badigeonnages de méladinine en solution faible, suivis d'expositions de très courte durée aux rayons ultra-violetes. Ce traitement était associé à des médications antiparasitaires dans le cas du pityriasis versicolor. La pigmentation reparaissait au bout de deux ou trois semaines.

- Un cas d'achromie secondaire provoquée par l'hydroquinone mono benzyléther utilisé pour traiter une hyperpigmentation a disparu au bout de deux mois de traitement par l'ammi majus par voie buccale.

BERG rapporte le cas d'un naevus achromique traité par 8-M.O.P. per os et irradiation ultra-violette n'ayant pas repigmenté.

BIBLIOGRAPHIE

- BERG M., TARNOWSKI M. :

Nevus depigmentosus.
Arch. Derm. (1974), 109, 920-921.

- SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J., PLANAT P.

Dyschromies et vitiligo. Leur traitement.
Monographie. Expansion Scientifique Française (1957).

Parapsoriasis & Mycosis fungoides

12 sujets présentant soit un parapsoriasis en plaques, soit un mycosis fongoïde ont été suivis depuis 18 mois. Il s'agit de 6 femmes et 6 hommes, âgés de 45 à 77 ans. Ils sont répartis de la façon suivante :

- Parapsoriasis en plaques

3 parapsoriasis en grandes plaques
1 parapsoriasis lichénoïde

- Mycosis fongoïde

1 parapsoriasis lichénoïde transformé
1 érythème prémycosique (+ 1 plaque infiltrée)
4 MF au stade de plaques infiltrées
1 MF au stade tumoral
1 érythrodermie (homme rouge de Hallopeau).

Le diagnostic a chaque fois été confirmé histologiquement, sauf dans un cas où le parapsoriasis paraissait évident cliniquement, avant le début du traitement photochimiothérapique.

Nous envisageons ensuite l'étude du parapsoriasis en gouttes chez 4 sujets.

PARAPSORIASIS EN PLAQUES

Depuis la création du terme de parapsoriasis par BROCC en 1902, l'unanimité n'est pas encore faite sur la classification à adopter et sur l'individualisation de certaines formes.

Il ressort des travaux de DESVAUX (5) et de BONVALET et coll. (3) que l'on puisse séparer une variété digitiforme, des parapsoriasis en grandes plaques (forme en grande plaque simple et forme poïkilodermique) qui sont susceptibles de se transformer en mycosis fongoïde. Le problème thérapeutique se pose donc de façon aiguë.

Le parapsoriasis subit une amélioration estivale bien connue des dermatologues.

Il a déjà été traité par applications locales de psoralènes suivies d'une irradiation ultraviolette (OBERSTE-LEHN et MORTAZAWI 1975, WEBER 1977).

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

Quatre personnes ont été traitées ; il s'agit de deux hommes et 2 femmes. Dans trois cas, c'est un parapsoriasis en grandes plaques simples ; dans le dernier, c'est un parapsoriasis lichenoïde.

Aucun sujet n'avait reçu de traitement le mois précédant la photochimiothérapie.

2. Evaluation des résultats

a) cliniques

La réponse clinique a été évaluée de façon hebdomadaire. Le résultat a été jugé en comparant les surfaces lésionnelles

avant et après traitement, comme :

- excellent lorsque les lésions étaient devenues individualisables uniquement du fait d'une différence de pigmentation par rapport à la peau saine de voisinage ou n'étaient plus visibles ;
- moyen lorsque les lésions étaient encore érythématosquameuses ou érythémateuses ;
- nul lorsque les lésions étaient inchangées.

Des photographies ont été prises avant traitement et à des intervalles réguliers.

b) histologiques

Des biopsies ont été faites chez trois malades avant le traitement ; dans le cas où la biopsie n'a pas été faite, le diagnostic était évident. En fin de traitement, des biopsies ont été faites chez trois malades également, le quatrième étant encore en cours de traitement.

Les résultats ont été établis comme suit :

- excellent : disparition des signes histologiques ;
- bon : persistance d'un discret infiltrat non épidermotrope ;
- passable : persistance d'un discret infiltrat épidermotrope ;
- nul : aucune amélioration.

c) protocole

Le traitement a été établi selon le schéma proposé, modulé en fonction de la tolérance.

Il n'a pas comporté de traitement d'entretien.

II. RÉSULTATS

TABEAU I

Cas n°	Age/Sexe	Début clinique	Aspect clinique	Extension % surface corporelle	Prurit
1	63/F	3 ans	Gdes plaques	30	++
2	65/F	35 ans	Gdes plaques	20	++
3	57/M	34 ans	Gdes plaques	15	0
4	77/M	10 ans	Lichénoïde	70	0

Prurit : ++ modéré
 + léger
 0 absent

TABEAU II

Cas n°	Type de test	Dose E (J/cm²)	Fréquence expositions par semaine	Nombre séances	Dose UVA J/cm² réception
1	I	40	3-15 séances. 2	25	139,5
2	II	30	3	33	160,5
3	III	40	3-18 séances. 2	48	294
4	II	50	2	21	40
Moy.				33 ± 8	160,5 ± 70

Madame LAU.... R. 63 ans Observation n° 1

Rappel clinique

Début clinique en 1974 par une plaque de parapsoriasis au niveau du pubis ; extension au tronc et aux membres. A son entrée dans le Service, aucune des plaques n'apparaissait infiltrée ; aucune suspicion de mycosis fongicoïde ; prurit d'intensité modérée. L'histologie était en faveur du parapsoriasis en plaques.

Photochimiothérapie

Peau : type IV

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 67 kg

Nombre de séances : 29

Schéma thérapeutique : 3 séances/semaine et 2 séances/semaine à partir de la 15e séance.

Dose UVA = 139,5 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

La patiente a présenté des phlyctènes au niveau du tronc au bout de 3 séances par non respect du protocole ; reprise du schéma habituel à partir de la 4e séance après un arrêt de deux semaines.

On notait une atténuation des lésions à partir de la 4e séance et une disparition totale du prurit.

Une nouvelle plaque est apparue à la 14e séance sous la bretelle de soutien-gorge, qui a disparu en 6 séances (20e séance).

A la 23e séance, le blanchiment était presque complet ; seule persistait une lésion arrondie de la cuisse gauche en voie d'atrophie.

Le résultat après 30 séances était cliniquement très bon

- résultats histologiques

Après traitement, on notait la disparition de l'infiltrat épidermotrope.

Un contrôle effectué un mois après l'arrêt du traitement nous a permis de constater un bon résultat du traitement, mais cinq mois après nous avons noté la récurrence d'une plaque de parapsoriasis au niveau de l'abdomen et quelques lésions érythémato-squameuses sur les épaules ne nécessitant pas cependant la reprise du traitement.

Madame BOU.... G. 65 ans Observation n° 2

Résumé clinique

Début clinique en 1942 et extension très lente. Le prurit d'intensité modérée était plus net depuis deux ans ; les lésions, lors de la consultation, étaient représentées par de larges plaques squameuses de couleur ocre ou érythémateuses sur la face antérieure des deux cuisses, les fesses et la région thoracique antérieure droite. Près du sein droit existaient quelques lésions croûteuses.

L'examen anatomopathologique permettait d'affirmer le parapsoriasis, presque lichénoïde sur un prélèvement d'une plaque de la cuisse gauche ; par ailleurs, sur un fragment prélevé à l'aisselle droite, il semblait y avoir un début d'évolution vers un érythème prémycosique.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. : 30 mg Poids : 53 kg

3 séances/semaine

Nombre de séances : 33

Dose UVA = 168,5 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

amélioration clinique dès la 10e séance et désinfiltration des plaques du sein ;

disparition du prurit à la 14e séance ;

après 33 séances, le résultat obtenu était satisfaisant ; les plaques du sein étaient désinfiltrées et il ne persistait que quelques lésions squameuses.

La patiente a arrêté son traitement en raison des vacances.

- résultats histologiques

Après traitement, il ne persistait que quelques infiltrats lymphohistiocytaires périvasculaires extrêmement discrets et il n'était pas possible de parler de parapsoriasis en plaques.

La malade a été revue trois mois après l'arrêt du traitement : le résultat se maintenait. Il ne persistait que des lésions achromiques sur les anciennes plaques de parapsoriasis.

Elle a été revue huit mois après l'arrêt du traitement : une plaque érythémateuse de petite dimension avait réapparu au niveau de la fesse, ne nécessitant pas la reprise de la photochimiothérapie.

Monsieur CRO.... F. 57 ans Observation n° 3

Rappel clinique

Début clinique en 1943 par une plaque du creux poplité gauche ; évolution très lente ; pas de prurit.

En début de traitement, le malade se présentait avec des plaques situées sur la moitié inférieure du corps et des petites plaques au niveau des membres supérieurs.

Traitements antérieurs :

goudron de houille
corticoïdes locaux

Une plaque avait disparu à l'exposition solaire, sans récurrence.

Il n'a pas été fait de biopsie.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 68 kg

3 séances/semaine puis 2 séances/semaine à partir de la 19^e semaine

Nombre de séances : 49

Dose UVA = 294 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

A la 4^e séance, nous avons constaté l'apparition de nouvelles plaques sur les bras et les jambes, à type de grandes et de petites plaques.

L'amélioration clinique a débuté dès la 7^e séance par l'atténuation de certaines plaques.

A la 49^e séance, nous pouvions noter un blanchiment à 99 % avec persistance d'une plaque de 5 cm² au niveau du creux poplité droit.

- résultats histologiques

La biopsie a été faite en cours de traitement (26^e séance) sur une plaque de la face interne de la cuisse gauche et déjà il n'était plus possible de porter le diagnostic de parapsoriasis en plaques sur ce prélèvement où il ne persistait que quelques très discrets infiltrats cellulaires périvasculaires.

Le patient a été revu deux mois après la fin du traitement. Il s'était exposé au soleil tout l'été.

Nous pouvions noter la persistance inchangée de la plaque du creux poplité droit.

C'est quatre mois après l'arrêt du traitement que nous avons pu observer trois plaques érythémateuses au niveau de la face interne du genou droit, du creux poplité gauche et de la fesse droite.

Dix mois après l'arrêt du traitement, devant des lésions très érythémateuses, mais non infiltrées et non prurigineuses, une biopsie cutanée a été pratiquée : celle-ci a montré un infiltrat dense et épidermotrope.

Le malade reprend actuellement un nouveau traitement de photochimiothérapie.

Monsieur GOU.... P. 77 ans Observation n° 4

Rappel clinique

Début clinique en 1967 par des lésions érythématosquameuses non prurigineuses disséminées sur les avant-bras. Celles-ci se sont étendues progressivement depuis deux à trois ans sur les membres et, surtout depuis un an, à l'ensemble du ségument.

A son entrée dans le Service, le tableau était celui d'un parapsoriasis lichénoïde ou variegota.

L'histologie confirmait le diagnostic.

L'examen clinique était négatif par ailleurs, sans ganglions.

Photochimiothérapie

Peau : type II

Dose 8-M.O.P. = 50 mg Poids : 98 kg

3 séances/semaine puis 2 séances/semaine

nombre de séances : 21

Dose UVA = 40 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

Le malade a suivi son traitement d'abord à raison de 3 séances par semaine et il a présenté une sensibilité cutanée très importante avec apparition de brûlures et d'une phlyctène à la 5e séance.

Après une interruption d'une semaine, le traitement a été repris à raison de 3 séances par semaine à 1 J/cm² pendant 10 séances ; puis 2 séances par semaine en augmentant très progressivement les doses d'irradiation (2,5 J/cm² à la 21^e séance).

- résultats cliniques

L'amélioration clinique était sensible dès la 4^e séance, avec modification des lésions devenant moins squameuses. A la 11^e séance, bon résultat clinique.

Après 21 séances, les lésions étaient à la limite de la visibilité au niveau des membres supérieurs, plus visibles encore aux membres inférieurs. L'atrophie cutanée était nette.

Le sujet est toujours en traitement.

C. RESULTATS THERAPEUTIQUES

TABLEAU III

RESULTATS CLINIQUES

Cas n°	Prurit	Excellent (%)	Moyen (%)	Nul (%)
1	(4)	95	5	-
2	(14)	90	10	-
3	-	98	2	-
4	-	90	10	-
Moy.		93,25	6,75	

Prurit : (-) absence de prurit

() nombre de séances nécessaires pour la disparition du prurit

% : surface lésionnelle avant et après traitement.

1. Cliniques

Selon les critères précédemment définis, les résultats cliniques ont été excellents dans les quatre cas. Nous avons constaté que 93,25 % des lésions avaient disparu et que 6,75 % des lésions s'étaient considérablement améliorées sans cependant blanchir complètement.

En fin de traitement, les lésions apparaissaient hyperpigmentées avec une légère atrophie superficielle et une sécheresse prononcée. Dans le cas n° 2, on pouvait observer des lésions achroniques au sein des anciennes plaques de parapsoriasis. Le cas n° 4, malgré une sensibilité cutanée importante, et un traitement à 2 séances par semaine, a été blanchi avec une dose d'UVA de 40 J/cm² en présentant des lésions atrophiques.

Dans les deux cas où les malades présentaient un prurit modéré, celui-ci a disparu respectivement en 4 et 14 séances. Le cas n° 4 a, par contre, présenté au cours de traitement un prurit dû très probablement à la prise de Méladinine.

Ces résultats ont été obtenus en 33 ± 8 séances (extrêmes de 21 et 48) pour une dose moyenne d'UVA de $160,5 \pm 70$ J/cm² (extrêmes de 40 à 294).

Il n'y a pas eu de traitement d'entretien.

Nous avons observé trois rechutes :

- dans le cas n° 1, récurrence d'une plaque au bout de 5 mois n'ayant pas nécessité la reprise de la photochimiothérapie ;
- dans le cas n° 2, récurrence d'une plaque d'assez petites dimensions au bout de 8 mois n'ayant pas nécessité la reprise de la photochimiothérapie ;
- dans le cas n° 3, rechute avec signes histologiques importants (infiltrat dense et épidermotrope) qui nécessite une reprise de la photochimiothérapie.

En ce qui concerne les effets secondaires ou incidents, 2 patients ont présenté des phlyctènes, l'un en raison du non-respect du protocole thérapeutique, l'autre en raison d'une grande sensibilité cutanée (type de peau II). Un sujet a eu des nausées, un sujet a présenté un prurit léger ; tous avaient une xérose cutanée. Un sujet présentait des lésions achroniques.

2. Histologiques

TABLEAU IV

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES

Cas n°	excellent	bon	passable
1	+		
2		+	
3	+		
4	NF	NF	NF

NF = non fait

Sur les trois malades biopsiés en fin de traitement, 2 résultats histologiques étaient excellents (cas n° 1 et 3), l'autre bon (cas n° 2).

En fin de traitement, l'épiderme montrait une hyperkératose orthokératosique. Il était aminci dans deux cas. La jonction dermoépidermique était rectiligne dans tous les cas et la couche basale montrant des modifications à type de vacuallisation, avec parfois petite ébauche de décollement épidermique ou très discrète nécrose de la membrane basale ; dans deux cas, il y avait des boules hyalines.

Au niveau du derme papillaire et superficiel, les capillaires, aux parois épaissies, étaient souvent dilatés ; un petit infiltrat périvasculaire existait dans le cas n° 2. Une incontinence pigmentaire dermique a été observée.

D. COMMENTAIRES

Dans les études publiées sur le traitement du parapsoriasis en plaques, les auteurs ont plus souvent utilisé une solution de psoralènes avant l'irradiation. Ils ont rapporté de très bons résultats, concluant qu'il s'agissait d'une indication idéale.

La photochimiothérapie orale semble être une excellente méthode ; à la suite du traitement, les résultats cliniques sont excellents dans les quatre cas, les résultats histologiques bons ou excellents avec régression ou disparition totale de l'infiltrat. Nos résultats sont en accord avec ceux de certains auteurs.

Dans le Service du Pr GRUPPER (thèse de C.D. BENSOUSSAN) (1), le blanchiment complet de 5 parapsoriasis en plaques a été obtenu, avec des doses d'UVA cependant un peu plus faibles que celles qui ont été nécessaires dans notre série (121 J/cm² en moyenne ; calcul effectué à partir des indications données dans la thèse). Les résultats histologiques sont comparables avec les nôtres.

Dans le Service du Pr THOMSEN (cité par C.D. BENSOUSSAN), 9 cas de parapsoriasis en plaques ont été traités, dont 6 avec d'excellents résultats.

LAKSMIPATHI et coll. (14) rapportent une amélioration clinique significative chez des sujets présentant un parapsoriasis en plaques.

En ce qui concerne le cas n° 4 qui présentait une grande sensibilité cutanée et un type de peau II, MELSKEI et coll. (18) révèlent que, chez les psoriasiques, un traitement à raison de 2 séances par semaine pour les types de peau I, II, III s'avère supérieur à celui comportant 3 irradiations par semaine, le blanchiment survenant plus rapidement. D'autre part, la dose d'UVA efficace est fonction du type de peau : la quantité d'UVA qui atteint la basale épidermique ou le derme papillaire est en relation inverse avec la quantité de mélanine épidermique.

Les doses d'UVA nécessaires pour le blanchiment sont environ le double de celles nécessaires pour le blanchiment du psoriasis (62 ± 28 J/cm²), mais semblables à celles nécessaires pour le mycosis fongoïde ($149,5 \pm 60$ J/cm²).

L'étude histologique faite en fin de traitement dans les trois cas de parapsoriasis en grandes plaques montre la dispari-

tion de l'infiltrat ou sa régression périvasculaire. Ceci correspond aux observations faites dans les dermatoses à infiltrat lymphocytaire (cf. mycosis fongoïde et lichen plan) et à la constatation d'altérations lymphocytaires en présence de l'association psoralène-UVA in vitro ou in vivo (4, 15, 16, 21, 23, 24).

Nous avons pu observer la présence de lésions photo-induites telles l'hyperkératose de surface, l'amincissement épidermique, une jonction dermoépidermique rectiligne, la vacualisation de la basale et parfois la présence de boules hyalines, l'incontinence pigmentaire ; certaines de ces lésions ont été décrites chez les psoriasiques traités par puvathérapie (2).

MYCOSIS FONGOÏDE

Le mycosis fongoïde (M.F.) est un lymphome cutané malin épidermotrope à cellules T qui se manifeste essentiellement par des lésions dermatologiques avant d'envahir les ganglions et autres organes internes.

Alors que la première description du M.F. date de 1896, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement standard du M.F.

L'évolution de la maladie est soit chronique, à long terme, soit mortelle rapidement. Les variations de cette évolution spontanée rendent la thérapeutique difficile.

L'application de la photochimiothérapie au traitement d'une telle affection peut être justifiée à partir des constatations suivantes :

- les lésions d'érythème prémycosique déboutent fréquemment sur les zones les moins insolées ;
- les lymphocytes in vitro ou in vivo (4, 15, 16, 21, 23, 24) sont altérés en présence de l'association psoralène-UVA. Ces altérations seraient d'autant plus importantes que les cellules ont une capacité de prolifération élevée.

C'est FITZPATRICK, en 1975, qui le premier a eu l'idée d'essayer la photochimiothérapie chez des patients atteints de M.F. "quand l'infiltrat était assez haut dans le derme pour être atteint par les ultraviolets longs". Bien que la guérison n'ait pas été attendue, la réponse clinique a été spectaculaire (ces résultats n'ont pas été publiés). Dans les études parues, nous avons retrouvé l'utilisation d'une application locale d'une solution de psoralène avant irradiation (TROCHIER et LOEWING, 1974, BORN et BORN, 1975, OBERSTE-LEHN et MORTAZAWI, 1975, WEBER, 1977). GILCHRIST et coll. ont obtenu de très bons résultats par une prise orale de 8 M.O.P. deux heures avant une exposition (9).

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

Huit sujets présentant un mycosis fongoïde confirmé histologiquement ont été traités. 6 d'entre eux n'avaient pas répondu à d'autres formes de traitements (corticoïdes locaux ou généraux, caryolysine locale, antimitotiques, électrothérapie) ; chez les deux autres malades, le traitement a été commencé dès l'affirmation du diagnostic en 1977.

Il s'agit de :

- 1 parapsoriasis lichenoïde transformé,
- 1 érythème prémycosique,
- 1 MF au stade de plaques infiltrées,
- 1 MF au stade tumoral,
- 1 érythrodermie.

2. Evaluation des résultats

a) cliniques :

Le résultat a été jugé, en comparant les surfaces lésionnelles avant et après traitement, comme :

- excellent lorsque les lésions sont devenues individualisables uniquement du fait d'une différence de pigmentation par rapport à la peau saine de voisinage ;
- moyen lorsque les lésions ont paru encore cliniquement infiltrées ;
- nul lorsque les lésions étaient nodulaires ou tumorales.

Des photographies ont été prises avant, pendant et après le traitement.

b) histologiques :

Des biopsies cutanées ont été faites avant et après le traitement. Le cas d'érythrodermie n'a pas été biopsié en fin de traitement car l'échec était évident. Le cas n° 2 a commencé le traitement d'entretien sans biopsie de contrôle.

Les résultats ont été considérés comme :

- excellente lorsque l'infiltrat avait complètement disparu de l'épiderme et du derme ;
- moyens lorsque l'infiltrat avait régressé, devenant périvasculaire sans épidermotropisme ;
- passables lorsque l'infiltrat polymorphe dermique persistait avec un épidermotropisme ;
- nul si les lésions persistaient inchangées.

c) microscopie électronique :

Dans cinq cas, des biopsies ont été étudiées du point de vue ultrastructural.

3. Protocole

Les malades ont suivis leur traitement 3 fois par semaine ; dans certains cas, ce traitement a été suivi 4 fois par semaine. Le traitement d'attaque a été suivi d'un traitement d'entretien.

B. OBSERVATIONSTABLEAU N° I

Cas n°	Age/Sexe	Début clinique	Diagn. du MF	Type du MF	Prurit	Adénopathies superficielles	Mucinoïse folliculaire
1	68/M	37 ans 1940	1975	parapsor. lichenôïde transformé	0	+	+
2	45/F	8 mois 1977	1977	érythème prémycosiq. + 1 plaque infiltrée	+	+	+
3	66/F	9 mois 1977	1977	plaques infiltrées	+	0	+
4	49/F	10 ans 1967	1974	plaques in- filtrées + nodules	+	+	+
5	73/M	3 ans $\frac{1}{2}$ 1973	1976	plaques infiltrées	+	+	+
6	69/F	5 mois 1977	1977	lésions éry- thémateuses + plaques infiltrées	+	+	+
7	77/M	2 ans 1975	1977	plaques infiltrées + nodules + 3 tumeurs	+	+	
8	51/M	27 ans 1950	1975	érythro- dermie	+	+	

Monsieur TAB.... H. 68 ans Observation n° 1

Rappel clinique

Début clinique en 1940 par une dermatose étiquetée parapsoriasis varioliforme de Mucha (Pr Tzanck) ; cette première phase a duré jusqu'en 1960.

A partir de 1960, modification des lésions qui prennent un aspect de parapsoriasis lichénoïde ou variegata.

A partir de 1970, elles s'étendent au tronc, aux membres supérieurs et à l'extrémité céphalique.

Le diagnostic de M.F. est fait en 1975 sur l'aspect clinique et histologique.

En septembre 1977, aspect clinique de grand parapsoriasis poikilodermique + mucinose folliculaire, qui tend à se généraliser. On peut noter en outre que certains éléments, en particulier des paumes, gardent un aspect clinique qui est celui de la papulose lymphomatoïde. Mucinose folliculaire des faces d'extension des premières phalanges et des sourcils. Pas de prurit. Adénopathies superficielles.

Traitement

Peau : type IV

Dose 8-M.O.P. : 40 mg Poids : 69 kg

Evaluation des résultats

1/ traitement d'attaque

3 séances/semaine (essai de 4/séances/semaine non supporté) ;

progression habituelle jusqu'à 15 J/(émission) puis 17 J ;

associé à une exposition des mains avec l'appareil :

adapté au traitement des mains (3 à 5 J (émission)) ;

nombre de séances : 39

dose UVA = 250 J/cm² (réception)

+ 130 J/cm² (réception) sur les mains.

Résultats cliniques :

Blanchiment du tronc et des bras ; au niveau des fesses et des jambes, l'état de parapsoriasis variegata très accentué persistait bien qu'amélioré et avec disparition des éléments les plus infiltrés.

Mucinoïse folliculaire de la face d'extension des premières phalanges ; la chute des sourcils semblait arrêtée cependant.

Le traitement a été interrompu 15 jours après la 39^e séance à cause d'une forte irritation au niveau des jambes ; dans ce laps de temps sont apparus de petits éléments nodulaires qui existent depuis le début et ont toujours marqué l'évolution.

Résultats histologiques : régression complète des lésions histologiques de M.F.

2/ traitement d'entretien

1 fois/semaine à 17 J (émission).

Ce traitement d'entretien est fait depuis le 21 décembre 1977 à Chalon s/Saône.

Madame DUR.... R. 45 ans Observation n° 2

Rappel clinique

Depuis mai 1977, lésions cutanées de M.F. à type d'érythème prémycosique, très prurigineuses.

En outre :

- chute diffuse des poils dans les aisselles, au niveau du pubis, en peau glabre, partiellement sur les cils et les sourcils ; les cheveux sont en grande partie conservés ; l'aspect du visage est presque léonin.
- kératodermie palmoplantaire d'apparition récente ;
- adénopathies superficielles axillaires et inguinales.

On a diagnostiqué un adénome toxique lors de l'hospitalisation.

La biopsie cutanée était en faveur d'un érythème prémycosique et d'un mycosis fongicoïde au niveau d'un prélèvement d'une plaque infiltrée du cou.

Observation

(Suite)

Dosage 8-11.0.0.0. = 30 mg

Précise n° 45 19

Evolution des lésions

1. traitement d'attaque

2 séances par semaine

nombre de séances : 30

dosage 1/2 = 144 /cm² (réception)

réactions cliniques :

diminution du prurit dès la 1^{re} séance ;

cette amélioration clinique à la 1^{re} séance avec début de repousse des croûtes ;

à la 30^e séance, clercinifère total ; disparition du prurit sauf au niveau de la plante des pieds ; pas d'aggravation de l'eczéma des gerçures interdigitoles.

La décision en fin de traitement n'a pas été faite.

2. traitement d'entretien

1 fois/semaine

Le traitement débute en mars 1976 (en cours).

Mars 1976... 1976

1976

Observation n° 3

Conclusion

Début clinique en juillet 1976 par l'apparition sur l'abdomen d'un placard érythémateux prurigineux qui a été d'emblée vers ses proportions maximales.

Dans les mois qui ont suivi sont apparues de larges plaques du même type, érythémateuses ou peu moins érythémateuses, parfois infiltrées, au niveau du tronc, du visage et du cou, très prurigineuses, certaines comportant un aspect de microscopiques folliculaires évoquant la roséacée folliculaire (confirmé en histologie).

À son entrée dans le Service, l'examen clinique était négatif.

M.F. confirmé histologiquement.

Traitement

Peau : type II

Dose 8-M.O.P. = 50 mg

Poids : 75 kg

Evaluation des résultats

-- traitement d'attaque

3 séances/semaine

nombre de séances : 19

dose UVA = 58 J/cm² (réception)

résultats cliniques :

disparition du prurit dès la 5e séance ;
plaque abdominale désinfiltrée à 50 % à la 7e séance ;
amélioration à 95 % à la 18e séance : la plaque abdomi-
nale étant très légèrement infiltrée ; seules les limites des
autres plaques étant visibles ;
blanchiment complet en 19 séances.

incidents secondaires : érythème généralisé à la 9e séance
ayant nécessité un palier à 6 J/cm² (émission).

résultats histologiques : régression de l'infiltrat dermi-
que qui est devenu périvasculaire, mais restant relativement
polymorphe.

pas de traitement d'entretien, la patiente désirant rentrer
à son domicile.

Madame VAN... R.

49 ans

Observation n° 4

Rappel clinique

Début de l'affection en 1967 par une dermatose étiquetée
eczéma des plis et généralisation des lésions en 1971.

Diagnostic clinique de parapsoriasis en plaques et histo-
logique de prémycosis en 1973, traité de mai 1973 à avril 1975
par caryolysine locale (+ corticoïdes locaux).

M.F. confirmé en juillet 1974 par l'apparition d'une
lésion nodulaire de la région inguinale gauche (biopsie confirma-
tive).

En juillet 1975, poussée évolutive et reprise de la caryolysine locale associée à Cortancyl (30 mg/j) sans résultat favorable.

En mars 1976, électrothérapie ayant entraîné la disparition quasi totale des lésions ; en juillet 1976, rechute et complément d'irradiation.

En octobre 1976, reprise de la caryolysine locale maintenue jusqu'en mars 1977 avec 15 mg de Cortancyl.

A son entrée dans le Service (avril 1977) :

M.F. typique multinodulaire avec multiples placards infiltrés ;
Prurit majeur ;
Etat général altéré ;
Alopécie totale et chute des sourcils ; ongles hypertrophiés.

Traitement

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 30 mg

Poids : 54 kg

Evaluation des résultats :

1. traitement d'attaque

3 séances la 1ère semaine, 4 séances par semaine ensuite ;
nombre de séances : 36

dose UVA = 157 J/cm² (réception)

+ 15 J/cm² sur les mains et les pieds.

résultats cliniques :

A la 7e séance, résultat net sur les zones infiltrées du thorax et de la face, mais moins net sur les cuisses, notamment la face interne où l'irradiation est plus faible, et les membres supérieurs ; diminution du prurit.

A la 21e séance, résultat excellent à plus de 90 % et désinfiltration totale des lésions ; les lésions de la face interne des cuisses et des bras étaient affaissées, non infiltrées.

A la 30e séance, la patiente recevait 7 J/cm² (réception) et une irradiation supplémentaire des mains et des pieds en commençant par 1,5 J/cm² (réception).

A la 36e séance, blanchiment complet.

résultats histologiques : en fin de traitement, l'infiltrat était très discret, ne permettant pas de porter le diagnostic de mycosis fongoïde.

2. traitement d'entretien

La malade est partie à Marseille où son traitement d'entretien a été effectué (mai 1977) : 2 fois/semaine 7 J/cm² (réception) + 2,5 J/cm² sur les mains et les pieds.

Monsieur PAI... P. 73 ans Observation n° 5

Rappel clinique

Début de l'affection en avril 1973 par un aspect d'eczéma très prurigineux, peu sensible au Betneval, curieusement amélioré par l'Ascabiol.

En novembre 1975, érythrodermie avec adénopathies dans tous les territoires, alopecie, prurit intense ; l'érythrodermie a disparu après quelques jours de Betneval. Secondairement, sont apparues des lésions érythémateuses infiltrées au thorax et aux bras, avec des intervalles de peau saine. L'histologie des lésions a fait suspecter un érythème prémycosique.

En janvier 1976, érythrodermie avec prurit moins intense ; l'étiologie était toujours incertaine ; on notait l'existence d'une kératodermie palmoplantaire ; l'histologie était en faveur du mycosis fongoïde ; le patient a été traité par des badigeons de Cary lysine.

En juillet 1976, le malade ne présentait plus d'érythrodermie mais, à la place, des placards infiltrés érythémateux sur le dos, le crâne, dont certains étaient squameux, non prurigineux. La kératodermie palmoplantaire avait disparu ; le diagnostic de mycosis fongoïde a été affirmé.

En octobre 1976, le malade présentait des lésions érythémateuses sèches squameuses, certaines infiltrées. Prurit intense ; adénopathies superficielles ; mucinose folliculaire du cuir chevelu, avec alopecie partielle.

Traitement

Peau : type IV

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids = 73 kg

Evaluation des résultats

1. traitement d'attaque

3 séances par semaine
nombre de séances : 54
dose UVA = 285 J/cm² (réception)

résultats cliniques :

disparition du prurit dès la 3e séance ;
en fin de traitement, blanchiment de la plupart du tégument ; persistance des lésions au niveau du cou (zone mal exposée), de l'avant-bras et du pli du coude gauche, ainsi que de la région lombaire.

résultats histologiques : après traitement, il n'était plus possible de porter le diagnostic de M.F. (éléments cellulaires peu nombreux dans le derme superficiel).

Le malade a dû interrompre son traitement, suite à une fracture traumatique, pendant un mois et demi.

A son retour, nous avons constaté une rechute marquée, au niveau du cuir chevelu, du cou, des avant-bras, des membres inférieurs.

2. 2ème traitement d'attaque

3 séances/semaine x 3 semaines ; puis 4 séances/semaine
nombre de séance : 38
dose UVA = 239 J/cm²

Le prurit a régressé rapidement. Les lésions cutanées se sont améliorées sans pour autant disparaître.

Le traitement a été interrompu un mois (vacances) ; le malade est revenu faire 3 séances puis a décidé l'arrêt de son traitement.

3. Deux mois après, nouvelle rechute cutanée ; en outre, l'histologie d'un ganglion montrait un envahissement, d'où nouvelle attitude thérapeutique associant la photochimiothérapie à une polychimiothérapie (décembre 1977). En mars 1978, l'évolution cutanée du M.F. est satisfaisante : affaïssement des plaques, persistance des lésions seulement au niveau du crâne et des plis des coudes. Les plaques qui ont régressé s'accompagnent d'anomalie de la pigmentation. Décès du malade en avril 1978 par collapsus cardio respiratoire.

Madame PAI.... M.L. 69 ans Observation n° 6

Rappel clinique

Début clinique en janvier 1977 par l'apparition d'un prurit de la région médiodorsale sans manifestation cutanée, rebelle à toute thérapeutique.

En mars 1977, le tableau se complète par la découverte d'adénopathies, notamment inguinales.

En mai 1977, on notait :

- des placards infiltrés disséminés sur le tronc, l'abdomen, la racine des cuisses et le dos ;
- au niveau du cou, du visage et des membres supérieurs, une peau épaissie de manière diffuse, d'aspect lichénifié et un oedème marqué du visage ;
- des troubles des phanères : dépilation des sourcils et des cils, atteinte unguéale débutante touchant la table dorsale ;
- des plaques érythémato squameuses de la paume des mains et une hyperkératose de la plante des pieds ;
- l'apparition d'éléments presque tumoraux au niveau du dos lors de son hospitalisation.

L'état général était conservé.

Adénopathies de petite taille inguinales et axillaires gauches.

Le reste de l'examen clinique était négatif.

L'histologie était suspecte : diagnostic d'érythème prémycosique associé à une mucinose folliculaire.

Traitement

Peau : type II

Dose 8-M.O.P. = 30 mg

Poids 51 kg

Evaluation des résultats

1. 1er traitement d'attaque

3 séances/semaine

nombre de séances : 30

dose UVA = 121 J/cm² (réception)

résultats cliniques :

Après 5 séances, on notait une amélioration notable au niveau du thorax et des membres alors que le visage n'était pas amélioré, ce qui a déterminé la protection du visage par une cagoule les séances suivantes (érythème intense).

A la 15e séance, apparition de lésions vésiculeuses et pustuleuses au niveau des pieds, prédominant à la région plantaire, c'est-à-dire une zone non irradiée par les UVA, considérées comme une dyshidrose (pas de biopsie) et traitées par soins locaux et protection.

En fin de traitement, elle avait reçu une dose de 121 J/cm² sur le corps et, depuis la 5e séance, 10,5 J/cm² sur le visage (7 séances de 15 mn).

L'état cutané était satisfaisant, si ce n'était l'existence de quelques lésions infiltrées du cou.

On pouvait remarquer la xanthomisation des lésions péri-orbitaires (histologie et microscopie électronique).

résultats histologiques : pas de biopsie au bout de ces 30 séances.

La malade a été revue un mois après (vacances) ; les lésions cutanées étaient stabilisées, mais au niveau de la face antérieure du cou existaient deux lésions tumorales.

Les xanthomes persistaient au niveau du visage.

De nouveaux examens ont été pratiqués : dermogramme et histologie ganglionnaire étaient anormaux ; l'histologie de l'élément nodulaire du cou affirmait le mycosis fongoïde et la mucinose folliculaire.

La M.E.D. montrait une hypersensibilité à la lumière avec érythème à 1 + dès la 5e seconde.

2. 2e traitement

3 séances par semaine
nombre de séances : 20
dose UVA = 91 J/cm² (réception)
association d'une polychimiothérapie
résultats :

Les lésions tumorales du cou ont diminué de moitié mais sont apparues des plaques infiltrées inguinales.

Au terme de ces 20 séances et de deux cures de polychimiothérapie, huit cures de chimiothérapie ont été instituées à raison d'une fois par semaine.

3. 3e traitement

Après ces huit cures de chimiothérapie on notait :

- une recrudescence des lésions nodulaires du cou
- au niveau des aisselles et du dos, des lésions érythémato squameuses, certaines étant polycycliques et extrêmement évocatrices d'un M.F.
- des lésions du même type moins infiltrées au niveau des plis inguinaux
- d'où : chimiothérapie
photochimiothérapie à 4 J/cm² à raison d'une séance par semaine = 52 J/cm².

13 séances n'ont pas empêché la transformation tumorale des éléments cervicaux et l'apparition d'une tumeur en regard de la tête de péroné à droite. Sur le reste du tégument existaient quelques lésions en plaques un peu infiltrées aux avant-bras. De nombreuses autres adénopathies superficielles sont apparues.

- Depuis mars 1978, nous avons réinstitué une polychimiothérapie associée à une photochimiothérapie à raison de 3 fois par semaine et une radiothérapie superficielle (2 séances de 400 rad/semaine jusqu'à un total de 6) sur la tuméfaction du cou.

Monsieur GAB.... A. 77 ans Observation n° 7

Rappel clinique

Chez cet homme aux antécédents d'albuminurie chronique (depuis 1934) et de diabète gras (découvert en 1936), un parapsoriasis en plaques a été diagnostiqué en 1975.

Depuis, les lésions cutanées se sont progressivement infiltrées et, en mars 1977, sont apparus des éléments tumoraux.

A l'entrée dans le Service, on notait de multiples plaques érythémateuses légèrement infiltrées, une vingtaine de nodules, trois éléments tumoraux et une légère kératodermie palmo-plantaire ; prurit ; adénopathies superficielles.

Les biopsies cutanée et ganglionnaire ont confirmé le diagnostic cliniquement évident de M.F. au stade tumoral.

Traitement

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 40 mg

Poids : 79 kg

Evaluation des résultats

3 séances/semaine

nombre de séances : 24

dose UVA = 111 J/cm² (réception)

association d'une polychimiothérapie associant Oncovin et Endoxan.

Résultats cliniques :

Au bout de 10 séances, amélioration indiscutable sur le plan cutané mais persistance du prurit ; les adénopathies semblaient avoir diminué de volume.

A la 21e séance, persistance essentiellement des quelques très gros éléments tumoraux qui existaient au départ, mais qui s'étaient bien affaissés.

A ce moment, le malade a présenté un zona thoracique gauche qui a évolué très vite vers la résolution mais qui a fait interrompre le traitement photochimiothérapique un mois.

A ce terme, on notait une augmentation du volume des ganglions axillaires et surtout une anémie.

Toute reprise de la chimiothérapie étant formellement contre-indiquée et toute reprise de la photochimiothérapie étant illusoire étant donné l'importance des adénopathies, le malade est parti chez lui avec un traitement local.

Résultats histologiques : persistance d'un infiltrat polymorphe dermique dense au niveau d'un élément nodulaire.

Décès du malade le 29 janvier 1978 d'un collapsus cardiaque.

Monsieur ROS.... A. 51 ans Observation n° 8

Rappel clinique

Antécédents d'albuminurie (glomérulonéphrite), de glaucome, d'HTA, d'infarctus du myocarde.

Début clinique en 1950 par une dermatose étiquetée eczéma, traité, qui a régressé.

En 1972, érythrodermie et prurit intense.

Le diagnostic de M.F. est porté en 1975 devant une érythrodermie, une hyperkératose palmoplantaire, des adénopathies. Depuis, il a été traité de la façon suivante :

- corticoïdes per os pendant 18 mois en 1974 et 1975 ;
- caryolysine :
 - . désensibilisation à la caryolysine selon le schéma de Van Scott sans amélioration en décembre 1975 ;
 - . badigeons qui ont donné un résultat excellent pendant un mois, puis intolérance et rechute ;
- de février à mars 1976, psoralène (1 comprimé de Méladinine) + UVA à raison de 2 mn par jour, ayant entraîné une amélioration transitoire puis une aggravation (érythrodermie, prurit, oedèmes des membres inférieurs) ;

- en avril 1976, une perfusion de Velbé ;
- en mai 1976, bains d'électrons (à l'Hôpital du Bocage à Dijon) sans résultat clinique net.

En avril 1977, le malade se présente avec une érythrodermie infiltrée et squameuse, une kératodermie palmoplantaire, des troubles phanériens (alopécie, ongles friables), un prurit intense, des adénopathies superficielles.

Traitement

Peau = type II

Dose 8-M.O.P. = 30 mg

Poids : 58 kg

Evaluation des résultats

3 séances/semaine

nombre de séances : 21

Dose UVA = 71 J/cm² (réception

association à une polychimiothérapie

Résultats cliniques :

Après 9 séances, l'état clinique était nettement amélioré ; l'érythème et l'infiltration cutanée avaient diminué très nettement.

A la 16e séance, au moment de l'arrêt de la chimiothérapie et de la corticothérapie, il s'est produit un phénomène de rebond avec érythrodermie et température : la photochimiothérapie a été arrêtée une semaine.

A la 21e séance, le malade a fait une hyperthermie.

La photochimiothérapie a alors été arrêtée ; un traitement chimiothérapique avec Oncovin puis Endoxan a été institué.

Le malade est décédé en février 1978 d'un arrêt cardio-respiratoire en fibrillation.

C. RESULTATS THERAPEUTIQUES

1. Traitement d'attaque

TABLEAU N° II

TRAITEMENT D'ATTAQUE

Cas n°	Type de peau	Dose 8-M.O.P. (mg)	Fréquence expositions par semaine	Nbre. séances	Dose UVA J/cm2 réception
1	IV	40	3 (essai à 4 non supporté)	39	250 + 65 (mains)
2	II	30	3	30	144
3	II	50	3	14	58
4	III	30	4	36	157 + 15(mains et pieds)
5	IV	40	3	54	285
6	III	30	3	30	121
7	III	40	3	24	111
8	II	30	3	21	71
Moy.				$31,5 \pm 8$	$149,5 \pm 60$

TABEAU III

RÉSULTATS CLINIQUES

Cat. 1°	1	2	3	4	5	6	7	8	Moy.
Prurit	(-)	(10)	(8)	(7)	(15)	(8)	(=)	(=)	8
Excell.	80	100	98	98	78	95	90		79,5
Moyen %	20		2	2	25				6
Nul						5	10	100	14,5

Prurit : (-) absence de prurit
 () nombre de séances nécessaires pour la disparition du prurit
 (=) prurit inchangé

Pour les résultats cliniques : pourcentage d'amélioration par comparaison des zones lésionnelles avant et après le traitement d'attaque.

TABLEAU IV

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES APRÈS TRAITEMENT

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Excell.	+	-						
Moyen		-	+	+	+			
Passable		-				+	+	?

TABLEAU V

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES

Cas n°	EPIDERME				INFILTRAT DERMIQUE
	Hyper- kératose	Amincisse- ment épi- dermique	Vacualisa- tion de la basale	Epidermo- tropisme	
1	±	+	+	0	100 %
2	NF	NF	NF	NF	NF
3	+	+	+	0 (ou +)	60 %
4	+	+	+	0	90 %
5	+	+ ou 0	+	0	90 %
6	+	0	+	+	0 à 30 %
7	+	0	+	+	0 %
8	NF	NF	NF	NF	NF

NF = non fait.

(%) = pourcentage de diminution de l'infiltrat dermique.

. Sur le prurit

7 malades accusaient un prurit important. Dans 5 cas, ce prurit a disparu totalement, en moyenne à la 8e séance (extrêmes de 5 à 15).

Dans 2 cas (n° 7 et 8), il ne semble pas avoir été influencé par le traitement.

. Sur les lésions cutanées (tableau III)

Dans 7 cas, le résultat a été excellent. Sur ces 7 cas, 4 ont conservé une ou plusieurs lésions infiltrées (cas n° 1, 3, 4, 5) et 2 (cas n° 6, 7) des lésions nodulaires ou tumorales.

Pour le cas n° 8, le traitement a été un échec.

D'après les critères précédents, nous avons constaté que 79,5 % des lésions avaient disparu au cours du traitement, 6 % des lésions avaient notablement diminué, 14,5 % ne semblaient pas avoir été modifiées par cette thérapeutique. Le tableau III montre que les meilleurs résultats sont obtenus dans les premiers stades du mycosis fongoïde avant la présence de tumeurs. En fin de traitement, les lésions blanches apparaissent hyperpigmentées par rapport à la peau voisine ; le cas n° 8, érythrodermique, n'a pas répondu à la thérapeutique ; les cas n° 7 et 8 de mycosis fongoïde au stade tumoral et érythrodermique recevaient une polychimiothérapie en association à la photochimiothérapie.

Les lésions de mucinose folliculaire seront étudiées ultérieurement.

Des effets secondaires et incidents ont été notés chez ces patients :

- un érythème chez 5 malades, plus ou moins intense, n'ayant nécessité une protection par une cagoule sur le visage que chez un malade dont la M.E.D. était très abaissée, a régressé par modulation du traitement, arrêté momentanément dans la plupart des cas ;

- une érythrodermie avec température dans un cas ;

- des lésions vésiculeuses et pustuleuses au niveau des pieds dans un cas ;

- une xanthomisation au niveau des paupières dans un cas ;

- un zona thoracique dans un cas.

Nous n'avons pas noté de troubles digestifs.

Dans 2 cas, le prurit a persisté pendant toute la durée du traitement.

. Sur les lésions histologiques (tableaux IV et V)

Dans un cas (n° 1), l'infiltrat cutané avait totalement disparu après traitement. Dans 3 cas (n° 3, 4, 5), il était devenu beaucoup moins dense, soit périvasculaire, soit dispersé au sein d'un oedème dermique superficiel. Dans 2 cas (n° 6, 7), l'infiltrat résiduel a paru compatible avec le diagnostic de M.F. La biopsie cutanée n'a pas été réalisée pour le cas n° 2. Dans un dernier cas (n° 8), il n'a pas semblé avoir été modifié par le traitement.

Au niveau épidermique, nous avons le plus souvent observé un amincissement avec hyperkératose orthokératosique de surface, assise basale altérée (vacuolisation, boules hyalines), membrane basale parfois épaissie et feuilletée, jonction dermo épidermique rectiligne. Dans les 2 cas où le diagnostic de M.F. était encore compatible (cas n° 6, 7), l'épiderme présentait des phénomènes de nécrose soit dans les couches superficielles, soit dans le corps muqueux, et des cellules anormales, apparemment dyskératosiques.

Au niveau dermique, pour les cas n° 1, 3, 4, 5, nous avons observé un derme papillaire et superficiel hyalin ou oedémateux, parfois riche en fibroblastes, avec des capillaires dilatés, aux parois épaisses ; le derme moyen a parfois été le siège d'une importante élastose ; dans un cas, il était très dense, riche en fibroblastes jeunes. Une incontinence pigmentaire a été notée dans quelques cas. Dans le cas du parapsoriasis lichénoïde transformé en M.F., un examen histologique a montré un aspect plus ou moins cicatriciel séquellaire et de très nombreuses télangiectasies, comparable à une radiodermite. Dans un autre cas, une xanthomisation secondaire des lésions a été confirmée par des colorations spécifiques des graisses.

Les lésions de mucinoses folliculaires seront étudiées ultérieurement.

. Microscopie électronique (20)

Avant traitement, l'infiltrat ne montrait aucune anomalie des cellules proliférantes.

Pendant et après le traitement, nous avons observé une diminution de la densité lymphocytaire avec un pourcentage élevé de cellules altérées. Quelques lymphocytes possédaient un noyau arrondi dense aux électrons, riche en hétérochromatine avec une dilatation irrégulière de l'espace périnucléaire visualisant les pores nucléaires. Le contenu cytoplasmique était intact bien que la membrane plasmique ait partiellement disparu. D'autres noyaux étaient isolés, très denses, sans membrane nucléaire et étaient quelquefois partiellement désintégrés. Un processus de dégradation et de phagocytose des débris nucléaires par les histiocytes a aussi été observé.

D'autres modifications ont été observées dans quelques cellules. Ces cellules, plus grandes que des lymphocytes, contenaient un noyau allongé avec de petites indentations, une hétérochromatine éparpillée, ou en petites mottes régulières. Le nucléole était important. Au voisinage de ces cellules, nous avons vu des masses de chromatine isolée.

Par endroits, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins étaient aussi altérées. Le noyau avait un aspect convoluté, les filaments cytoplasmiques étaient importants, des vacuoles intracytoplasmiques étaient présentes. Au niveau de la membrane cytoplasmique, il y avait une augmentation des villosités et une séparation considérable des zones de contact des cellules épithéliales. Il y avait aussi une replication marquée de la membrane basale autour de l'endothélium.

2. Traitement d'entretien (tableau VI)

Les cas 1, 2, 4 sont en traitement d'entretien avec persistance d'un excellent résultat. Le cas 3 est parti du Service sans traitement d'entretien ; nous n'avons pas revu la malade.

Pour le cas n° 5, le malade ayant dû arrêter son traitement pendant un mois et demi et ayant rechuté, un nouveau traitement d'attaque a été bénéfique avec disparition rapide du prurit et régression des lésions, cependant incomplète (résultat moyen) ; mais après un nouvel arrêt de deux mois, une rechute cutanée importante, accompagnée d'envahissement ganglionnaire, a conduit à la reprise de la photochimiothérapie associée à une polychimiothérapie qui ont abouti à un affaïssement des plaques, avec toutefois persistance de lésions infiltrées au niveau du crâne et des plis des coudes ; malgré le traitement, le malade est décédé par collapsus cardiorespiratoire.

Pour le cas n° 6, les lésions infiltrées persistantes après le traitement d'attaque sont devenues tumorales dans un délai d'un mois ; le nouveau traitement d'attaque a permis une régression de moitié de ces lésions, mais n'a pas empêché le développement de plaques infiltrées inguinales, sous chimiothérapie associée cependant ; après un délai de deux mois où la malade recevait une chimiothérapie isolée, nouvelle rechute plus importante (tumeurs cervicales et lésions érythémateuses ou infiltrées au niveau du tronc) ; la photochimiothérapie, à raison d'une séance par semaine à la dose de 4 J/cm² associée à une chimiothérapie n'a pas empêché l'aggravation cutanée et ganglionnaire ; la malade reçoit actuellement une polychimiothérapie associée à une photochimiothérapie à raison de trois fois par semaine selon le schéma du traitement d'attaque ; les tumeurs cervicales sont radiothérapées.

Donc, dans ces 2 cas de stade évolutif précoce du M.F. (respectivement plaques infiltrées et lésions érythémateuses associées à quelques plaques infiltrées), la photochimiothérapie, après avoir donné un très bon résultat dans un premier temps, n'a pas suffi à enrayer l'évolution de la maladie.

La photochimiothérapie n'a eu aucun effet sur les tumeurs du cas n° 7. Ce malade, ne pouvant subir d'autres traitements étant donné un très mauvais état général, est parti du Service ; il est décédé d'un collapsus cardiaque.

Le cas n° 8 a présenté un phénomène de rebond pendant son traitement, à l'arrêt de la polychimiothérapie ; il est également décédé d'un arrêt cardiaque.

Aucun des malades décédés n'a été autopsié.

N° cas	Localisation	Aspect	Temps	SUIVI - TRAITEMENT			R É S U L T A T S
				Fréquence exposition p. semaine	Nbre de séances	Dose J/cm ² réception	
5	Cuir chevelu, cou, avant-bras, membres infér.	Plaques infiltrées	1 mois	1 - - - - -	30	100	Amélioration
	Cuir chevelu, cou, membres, lombes	Plaques infiltrées (envahissement ganglionnaire)	2 mois	3			+ Polychimiothérapie • affaiblissement des plaques • persistance de qq. lésions - décès -
6	Face antérieure du cou	Tumeurs (envahissement ganglionnaire)	1 mois	3	20	91	- Régression des tumeurs - apparition de plaques infiltrées inguinales
	Face antérieure du cou.	Tumeurs	2 mois	1	13	52	- Recrudescence des éléments cervicaux - Tumeur sur le M I droit
	Aisselles, dos, plis inguinaux	Lésions érythémato-squameuses et plaques infiltrées			+ chimiothérapie		- Plaques infiltrées sur les avant-bras - Nombreuses adénopathies superficielles
7	Abdomen M S, M I	Tumeurs	3	en cours	en cours		+ Polychimiothérapie + radiothérapie
8		Erythrodermie. Phénomène de rebond	Imméd.	Soins locaux			- Décès -
			Imméd.	Polychimiothérapie			- Décès -

D. DISCUSSION

Les traitements du M.F. sont très variés, qu'ils soient locaux (corticostéroïdes, moutardes à l'azote), généraux (chimiothérapie, polychimiothérapie) ou radiothérapiques (radiothérapie, bains d'électrons).

GILCHREST et coll. ont rapporté l'efficacité de la photochimiothérapie orale et depuis cette méthode est reconnue par de nombreux auteurs, bien que certains utilisent la photochimiothérapie avec applications locales de psoralènes.

GILCHREST et coll. (9) ont obtenu sur une série de 9 malades des résultats jugés excellents chez 4 d'entre eux, dont un cas d'érythrodermie et un cas avec plaques et tumeurs. Les autres patients ont été blanchis à 95 % ou, s'il existait une érythrodermie, une diminution de l'érythème et des squames. Ces derniers cas, avec un résultat "moyen" ont tous reçu un traitement additif par corticostéroïdes, électrothérapie ou radiothérapie localisée.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature puisque l'amélioration clinique et histologique est obtenue, avec de meilleurs résultats, dans les premiers stades de la maladie (1, 11, 12, 13, 17, 22, 25).

HJORTSHOJ et SCHMIDT ont toutefois rapporté la disparition totale des lésions multinodulaires et tumorales, accompagnée de la régression des signes histologiques dans un cas de M.F. (10).

Le plus souvent, les tumeurs ne répondent pas à la photochimiothérapie, nécessitant alors des traitements additifs (1, 9, 13, 22).

Quant au stade érythrodermique du M.F., GILCHREST et FITZPATRICK (9, 8) signalent, sur 4 malades, un résultat excellent avec blanchiment total, deux améliorations significatives et un échec. Un cas rapporté par ROENIGK était difficilement contrôlable à cause de l'érythème dû aux UVA. Dans la thèse de C.D. BENSOUSSAN, il est mentionné un échec clinique et histologique.

En ce qui concerne les doses nécessaires pour obtenir un blanchiment, elles sont environ le double de celles qui sont nécessaires au psoriasis (62 ± 28 J/cm²).

Lors du traitement d'entretien, il semble que de petites récidives soient fréquentes dans les premiers stades de la maladie (12, 13) mais le traitement repris au rythme du traitement d'attaque aboutit au blanchiment. En cas de récidive au stade tumoral, certains auteurs ajoutent à la photochimiothérapie d'au-

tres thérapeutiques (12, 22) ; d'autres reprennent le traitement avec une exposition préférentielle des tumeurs récidivantes aux radiations (13).

Les modalités du traitement sont différentes selon les auteurs. Dans notre expérience personnelle, elles sont comparables à celles de la plupart des auteurs. Toutefois, GRUPPER (1) insiste sur la posologie du 8-M.O.P. et le rythme des séances lors du traitement d'attaque. Il préconise en effet une posologie en fonction de la surface corporelle pour éviter les accidents photo-toxiques comme les érythèmes et les phlyctènes, ou tout au moins de les limiter dans leur intensité. Le protocole comporte une hospitalisation initiale permettant d'administrer deux séances quotidiennes, suivie d'un traitement en ambulatoire 4 fois par semaine ; la dose initiale de 1 à 2,5 J/cm² est augmentée de 1,5 à 2 J supplémentaires et ceci répété 2 à 4 fois pour arriver à des doses unitaires maximales de 10 J ; ce protocole est similaire à celui de KONRAD et coll. (13).

Dans la série de ROENIGK (22), pendant le traitement d'entretien d'un patient, des lésions viscérales ont été découvertes.

Plus récemment, MOLIN et coll. (19) ont rapporté que 3 sujets, présentant un M.F. au stade tumoral ayant répondu favorablement à la photochimiothérapie, ont cependant développé des signes de M.F. dans d'autres organes ; ils pensent que la réponse favorable au traitement ou même l'éradication apparente de toutes les lésions cutanées n'empêcherait pas nécessairement l'évolution interne, ou pourrait même stimuler le développement de lésions extra cutanées ; l'apparition rapide des lésions à des localisations inhabituelles après le commencement de la PUVA est remarquable ; des observations similaires ont également été faites chez trois malades conjointement à un autre traitement local (7, 26) mais rien de tel n'a été remarqué lors de la chimiothérapie systémique.

Dans notre série, trois malades sont décédés (M.F. au stade tumoral, érythrodermie mycosique, M.F. aux premiers stades de l'évolution). Une malade présentant des plaques érythémato-squameuses et infiltrées s'est aggravée en cours de traitement. Il est possible, notamment dans les deux derniers cas, que la photochimiothérapie ait entraîné une flambée évolutive.

L'effet bénéfique de la photochimiothérapie orale dans le M.F. caractérisé histologiquement par un infiltrat lymphocytaire superficiel est bien reconnu.

L'examen histologique des lésions de M.F. après traitement montre la disparition de l'infiltrat superficiel jusqu'au derme moyen. Cette zone correspond à la limite de pénétration des UVA dans le derme humain (6). Il est bien établi que les UVA ne peuvent pénétrer que jusqu'au derme réticulaire. Les cellules tumorales qui seront localisées au-delà de ce seuil de pénétration ne seront donc théoriquement pas atteintes par le traitement. Il est habituel de constater au niveau des lésions traitées que l'infiltrat a diminué ou disparaît au niveau du derme papillaire mais qu'il persiste au niveau du derme réticulaire.

HODGE et coll. (11) ont réalisé une étude précise des infiltrats cutanés de 6 M.F. avant et après photochimiothérapie. Le traitement s'est révélé plus efficace au niveau épidermique qu'au niveau dermique en ce qui concerne les cellules du mycosis (5 des 6 sujets montraient un blanchiment complet des cellules M.F. dans l'épiderme contre 3 sur 6 dans le derme). De même, le traitement s'est révélé plus efficace à l'étage du derme papillaire qu'à l'étage du derme réticulaire en ce qui concerne les autres éléments de l'infiltrat ; l'infiltrat du derme réticulaire n'étant blanchi que si l'infiltrat superficiel était complètement ou considérablement blanchi, cellules M.F. y compris. Dans un cas, l'hypoderme étant infiltré, le traitement n'a eu aucun effet.

Les nodules dermiques ont moins bien répondu au traitement. Tous les sujets ont montré une augmentation de la pigmentation épidermique et une incontinence pigmentaire dermique.

La lichénification épidermique était présente avant, mais pas après le traitement chez 2 patients. Les autres sujets ont montré une légère atrophie épidermique après traitement.

La photochimiothérapie orale a probablement un effet direct sur la prolifération des lymphocytes dans l'infiltrat dermique du M.F.

Nos observations ultrastructurales (20) chez 5 sujets traités fournissent des arguments morphologiques en faveur de la destruction cellulaire.

La photochimiothérapie pourrait avoir une action sur la capacité proliférative des lymphocytes dermiques.

Ces hypothèses seront discutées ultérieurement.

Dans le cadre de l'étude prospective des effets de la photochimiothérapie orale sur les dermatoses, nous avons décidé d'inclure des malades atteints de parapsoriasis en gouttes. En effet, lors de cette dermatose, les lésions histologiques sont très superficielles et donc théoriquement accessibles à ce type de traitement.

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

Quatre sujets ont été traités ; une femme, deux hommes et un enfant. Ils présentaient un parapsoriasis en gouttes, confirmé histologiquement dans tous les cas.

2. Evaluation des résultats

a) cliniques

Le résultat a été considéré comme

- excellent lorsque le blanchiment était total (disparition des éléments de tout âge),
- moyen si blanchiment 80 - 100 %
- nul si pas de changement.

b) histologiques

Chez un seul malade, une biopsie a été faite avant et après traitement.

Le résultat a été jugé excellent s'il y avait disparition des signes épidermiques et dermiques.

3. Protocole

Le traitement a été établi selon le schéma proposé. Il n'a pas comporté de traitement d'entretien.

E. OBSERVATIONS

Mecame FRO... J. 48 ans Observation n° 1

Appel clinique

Chez cette femme dépressive et éthylique, parapsoriasis en gouttes depuis 10 ans environ. Lésions disséminées sur le corps, prédominantes sur le tronc ; prurit sévère.

Traitements antérieurs : autohémothérapie, dermocorticoïdes.

Traitement

Peau : type II

Dose 8 M.O.P. = 30 mg Poids : 55 kg

Nombre de séances : 39

Dose UVA = 158 J/cm² (réception)

Évaluation des résultats

- résultats cliniques

amélioration très nette à la 18e séance

petite récurrence sur l'abdomen à la 24e séance

blanchiment total en 39 séances

amélioration du prurit à la 15e séance

- pas de biopsie en fin de traitement (lésions invisibles).

Monsieur TCU... M. 27 ans Observation n° 2

Appel clinique

Eruption papuleuse très diffuse, très prurigineuse, persistante depuis 1 mois ; confirmation histologique du PP en gouttes.

Traitement

Peau : type V

Dose 8 M.O.P. = 40 mg Poids : 67 kg

Nombre de séances : 22

Dose UVA = 244,5 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

nette diminution du prurit en 8 séances

importante amélioration clinique à la 32^e séance

blanchiment en 41 séances

incident : reprise d'un léger prurit

- résultats histologiques

disparition de l'exocytose épidermique, disparition des infiltrats périvasculaires dermiques.

Monsieur LHE... M. 42 ans Observation n° 3

Rappel clinique

Chez cet homme aux antécédents atopiques et dépressifs, P.P. en gouttes très purigineux depuis trois mois, n'ayant pas réagi aux dermocorticoïdes.

Lésions disséminées sur le corps, prédominant au thorax, aux avant-bras et aux chevilles ; prurit sévère.

Traitement

Peau : type III

Dose 8 M.O.P. = 40 mg Poids : 72 kg :

Nombre de séances : 22

Dose UVA = 56 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

amélioration clinique très nette en 11 séances

blanchiment en 22 séances

persistance du prurit jusqu'à la 15e séance
incidents : prurit important, majoré par le traitement,
calmé par Polaramine R à la 15e séance ; érythème majeur sur
le tronc à la 5e séance ayant nécessité une diminution du temps
d'exposition et un palier pendant 6 séances ; nausées.

- pas de biopsie en fin de traitement (lésions invisibles).

Enfant SIC.... E. 7 ans Observation n° 4

Rappel clinique

Parapsoriasis de Mucha-Habermann 2 ans et demi auparavant.

Parapsoriasis en gouttes depuis 5 mois ayant débuté par des lésions papulo-squameuses sur le corps et nécrotiques au niveau du thorax, traité sans résultat par dermocorticoïdes.

Lésions peu nombreuses disséminées sur le tronc et la face postérieure des cuisses ; pas de prurit.

Traitement

Peau : type III

Dose 8 M.O.P. = 20 mg Poids : 39 kg

Nombre de séances : 11

Dose UVA = 27 J/Cm² (réception)

Evaluation des résultats

- résultats cliniques

amélioration en 5 séances

blanchiment en 11 séances

incident : érythème sur la nuque et les épaules dû à une exposition solaire durant l'action de la Méladinine.

- pas de biopsie en fin de traitement.

C. RESULTATS THERAPEUTIQUES

1. Cliniques

Les quatre cas étudiés ont obtenu d'excellents résultats.

En fin de traitement, nous avons observé la disparition des éléments, sans séquelles dans trois cas, et des macules hyperpigmentées dans le cas n° 2.

La dose moyenne d'UVA nécessaire pour le blanchiment est de 121 ± 79 J/cm² avec des extrêmes allant de 27 à 244,5 J/cm². Le nombre de séances a varié de 11 à 41.

Le prurit existant dans trois cas a été amélioré entre la 8e et la 15e séance ; dans un cas, l'amélioration a été favorisée par la prise de Polaramine.

Les effets secondaires ont été des nausées chez un sujet et la reprise d'un léger prurit chez un sujet et un érythème chez deux sujets dont l'un s'est exposé au soleil après une séance.

TABLEAU I

Cas n°	Age/sexe	Début clinique	Prurit
1	48/F	10 ans	+++
2	27/M	1 mois	+++
3	42/M	3 mois	+++
4	7/M	2 ans $\frac{1}{2}$	-

Prurit +++ sévère

- absent

TABLEAU II

SCHEMA THERAPEUTIQUE

Cas n°	Type de peau	Dose 8 MOP (mg)	Nbre séances	Fréquence d'expositions par semaine	Dose UVA J/cm2 (réception)
1	II	30	39	3	158
2	IV	40	41	3	244,5
3	III	40	22	3	56
4	III	20	11	3	27
Moy.			28 ± 11		121 ± 79

TABLEAU III

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

Cas n°	Résultat clinique	Résultat histologique	Prurit
1	E	NF	↘ (15)
2	E	E	↘ (8)
3	E	NF	↘ (15)
4	E	NF	-

E = excellent

NF = non fait

↘ () = nombre de séances nécessaires à l'amélioration du prurit.

2. Histologiques

Le tableau ci-dessous résume les constatations.

Au niveau de l'épiderme, nous avons constaté la disparition de la parakératose, la disparition de l'exocytose en moucheture et une forte surcharge pigmentaire. Le derme superficiel était un peu hyalinisé et les infiltrats périvasculaires qui étaient importants sur le prélèvement antérieur avaient totalement disparu.

D. DISCUSSION

Il semble que la photochimiothérapie soit très efficace dans le parapsoriasis en gouttes, entraînant une rémission si ce n'est une guérison. Nous pouvons nous attendre à ces résultats puisque la photochimiothérapie a une action sur le parapsoriasis en plaques, le mycosis fongoïde et le lichen plan, caractérisés par un infiltrat lymphocytaire et qu'elle induit des transformations lymphocytaires in vivo et in vitro (4, 15, 16, 21, 23, 24). L'histologie est en faveur de cette action lymphocytaire puisque l'infiltrat a disparu.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BENSOUSSAN C.D.
Traitement du mycosis fongoïde par la PUVA thérapie intensive.
(A propos de 18 cas).
Thèse de Médecine, Paris 1977.
- 2 - BERGFELD W.F.
Histopathologic changes in skin after photochemotherapy.
Cutis, 1977, 20, 504-507.
- 3 - BONVALET D., COLAU-GOHM K., BELAICH S., CIVATTE J., DEGOS R.
Les différentes formes de parapsoriasis en plaques. A propos
de 90 cas.
Ann. Derm. Vénéréol., 1977, 104, 18-25.
- 4 - CARTER D.M., WOLFF K., SCHNEDL W.
8-methoxypsoralen and UVA promote sister-chromatid exchanges.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 548-551.
- 5 - DESVAUX J.
Devenir des parapsoriasis en plaques. (A propos de 76 cas).
Thèse de Médecine, Strasbourg I, 1976, n° 95.
- 6 - EVERETT A., YEARGERS E., SAYRE R.M., OLSON R.L.
Penetration of epidermis by ultraviolet rays.
Photochem., Photobiol., 1966, 5, 533.
- 7 - FISCHER T., VAN VLOTEN W.A., VOLDEN G.
Internal dissemination of mycosis fungoides despite successful
local therapy.
Acta Dermatovener., 1978, 58, 88.
- 8 - FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., PATHAK A.M., MORISON W.L.,
GONZALEZ E., MOSHER D.B., TANENBAUM L.
Oral methoxsalen photochemotherapy in mycosis fungoides.
Congrès du Caire (Abstracts), Février 1977.
- 9 - GILCHREST B.A., PARRISH J.A., TANENBAUM L.W., HAYNES H.A.,
FITZPATRICK T.L.
Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides.
Cancer, 1976, 38, 683-689.

- 10 - HJORTSHØJ A. and SCHMIDT H.
Photochemotherapy of mycosis fungoides : preliminary communication.
Dan. med. Bull., 1977, 24, 40-42.
- 11 - HODGE L., VELLA BRIFFA D., WARIN A.P., GANGE R.W., BLEEHEEN S.
Photochemotherapy in mycosis fungoides.
Brit. Med. Journal, 1977, 2, 1257-1259.
- 12 - HOFMANN C., BURG G., PLEWIG G., BRAUN-FALCO D.
Photochemotherapy kutaner lymphoma. Orale und lokale 8-MOP-UVA therapie.
Dtsch. Med. Wschr., 1977, 102, 675-679.
- 13 - KONRAD K., GSCHNAIT F., HÖNIGSMANN H., FRITSCH P., WOLFF K.
Photochemotherapie bei mycosis fungoides.
Hautartz, 1978, 29, 191-197.
- 14 - LAKSMIPATHI T., GOULD P., JOHNSON B.E., MACKENZIE L.N.,
FRAIN-BELL W.
Photochemotherapy. A study of its efficacy in fifty patients suffering from psoriasis and other dermatoses (Summary).
Brit. J. Derm., 1976, 95, suppl. 14, 20-21.
- 15 - LAMBERT S., MORAD M., BREDBERG A., SCHWANBECK G., THYRESSON-HÖK M.
Sister chromatid exchanges in lymphocytes from psoriasis patients treated with 8-Methoxypsoralen and longwave ultra-violet light.
Acta Dermatovener. (Stockholm), 1978, 58, 13-16.
- 16 - LISCHKA G., BOHNERT E., BACHTOLD G., JUNG E.G.
Effect of 8-Methoxypsoralen (8-MOP) and UVA on human lymphocytes.
- J. Invest. Derm. (Abstract), 1977, 68, 245.
- Arch. Derm. Res., 1977, 259, 293-298.
- 17 - LYNCH W.S., MARTIN J.S., ROENICK H.H.
Clinical results of photochemotherapy. The Cleveland Clinic experience.
Cutis, 1977, 20, 477-480.
- 18 - MELSKI J.W., TANENBAUM L., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B.
Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis : a cooperative clinical trial.
J. Invest. Derm., 1977, 68, 328-333.

- 19 - MOLIN L., SKOGH M., VOLDEN G.

Successful PUVA-treatment in the tumour stage of mycosis fungoides associated with the appearance of lesions in organs other than the skin (letter to the editor).
Acta Dermatovener., 1978, 58, 189-190

- 20 - ORTONNE J.P., SCHMITT D., ALARIO A. THIVOLET J.

Oral photochemotherapy in lichen planus and mycosis fungoides ultrastructural modifications of the infiltrating cells.
(Soumis à publication).

- 21 - ORTONNE J.P., CLAUDY A.L., ALARIO A., THIVOLET J.

Decreased circulating E Rosette forming cells in psoralen-UVA treated patients.
Arch. Derm. Res., (Letter to the editor), 1977, 258, 305-306.

- 22 - ROENIGK H.H.

Photochemotherapy for mycosis fungoides.
Arch. Of Derm., 1977, 113, 1047-1051.

- 23 - SCHMDEKEL G., SCHERER R., BRAUN-FALCO D.

Ultrastructural observations of PHA stimulated human lymphocytes treated with psoralen and UVA. Presented at 4 th European Meeting of electron microscopy applied to cutaneous pathology. Heidelberg, May 6 and 7, 1977.

- 24 - SWANBECK G., THYRESSON HÖK M., BREDBERG A., LAMBERT B.

Treatment of psoriasis with oral psoralens and longwave ultraviolet light. Therapeutic results and cytogenetic hazards.
Acta Dermatovener., 1975, 55, 367-376.

- 25 - THOMSEN K.

Cité par C.D. BENSOUSSAN. Réf. 1.

- 26 - VAN VLOTEN W.A., VERMEIJ J., DE VROOME H.

Total skin electron irradiation in mycosis fungoides.
Dermatologica, 1977, 155, 28.

- 27 - GRUPPER CH., BERETTI B., SCHNITZLER L., BENSOUSSAN I.D.

Traitement du mycosis fongoïde par la puvathérapie. A propos de 18 cas.
Ann. Dermatol. Vénérol., Paris, 1978, 105, 291-298.

- 28 - MUGNIER-POLLET S.

La photochimiothérapie. A propos de 80 cas de psoriasis. Travail conjoint du Centre Médical de l'E.D.F.
Thèse de Médecine, Nice, 1978 (à paraître).

Lichen plan

Les signes cliniques et histologiques du lichen plan sont bien connus actuellement, bien que la pathogénie reste obscure.

Les traitements habituels du lichen plan ne sont pas très efficaces. La photochimiothérapie est efficace dans le traitement du mycosis fongoïde (GILCHREST 1976) qui est caractérisé par la prolifération de lymphocytes T dans la peau. Avec ce traitement, l'infiltrat cellulaire disparaît pour des raisons mal définies (8-18).

L'association psoralène-U.V.A. induit des transformations lymphocytaires in vivo (10) et in vitro (5-19-21).

De plus, in vivo, les lymphocytes T paraissent particulièrement sensibles à cette thérapeutique (14-6).

Puisque l'infiltrat du lichen plan est presque entièrement composé de lymphocytes T (1-22-25-20), l'utilisation de la photochimiothérapie dans le traitement de cette dermatose semblait logique (15-16).

A - MATERIEL ET METHODES

1)- Malades étudiés :

9 sujets présentant un lichen plan diffus ont été traités par la photochimiothérapie orale.
Il s'agit de 7 femmes et 2 hommes âgés de 8 à 69 ans.
Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé histologiquement.

Aucun sujet n'avait reçu de traitement pendant le mois précédant la photochimiothérapie.

2)- Evaluation des résultats :

a/- Cliniques :

La réponse clinique a été évaluée de façon hebdomadaire. Deux paramètres sont envisagés : le degré du prurit et la palpabilité des lésions.

Les résultats sont établis comme suit :

- Excellent : blanchiment complet avec affaissement total des papules, accompagné d'une pigmentation résiduelle, et disparition du prurit.
- Bon : blanchiment partiel basé sur une diminution de l'infiltration des lésions.
- Passable : légère amélioration.
- Nul : aucune amélioration.

Des photographies ont été prises avant le traitement et à intervalles hebdomadaires.

b/- Histologiques :

Des biopsies ont été faites chez tous les patients avant le traitement. Dans l'un des 9 cas, l'histologie était celle d'un lichen plan folliculaire.

Chez 8 des 9 sujets, la peau a été biopsiée à la fin du traitement. Les résultats ont été établis comme suit :

- Excellent : disparition des anomalies épidermiques, et de l'infiltrat dermique.
- Bon : disparition des anomalies épidermiques, en particulier de l'hypergranulose ; persistance d'un discret infiltrat non épidermotrope.
- Passable : persistance de l'hypergranulose et de l'épidermotropisme avec un infiltrat lymphocytaire dermique modéré.
- Nul : aucune amélioration.

En plus de la microscopie optique de routine, les techniques suivantes ont été pratiquées sur le matériel de biopsie à la fin du traitement.

c/- Immunofluorescence :

Chez 3 sujets, des études d'immunofluorescence directe ont été faites, avant et après photochimiothérapie, en utilisant les techniques standard avec des conjugués fluorescents (Institut Pasteur), c'est-à-dire anti IgA, anti IgM, anti IgG sur coupes de congélation.

d/- Microscopie électronique :

Dans un cas (cas n° 1) une biopsie d'une lésion abdominale a été l'objet d'une étude ultrastructurale, après une dose totale d'U.V.A. de 43 J/cm².

3)- Protocole :

Les malades ont été soumis au schéma proposé. Certains, du fait de leur bonne tolérance, ont suivi leur traitement à raison de 4 ou 5 fois par semaine.

B - OBSERVATIONS ET RESULTATS (Tableaux I et II).

Mlle SAN.... B 20 ans Observation n° 1

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 6 mois. Début à la face antéro-externe des jambes. Extension généralisée progressive jusqu'en octobre 1976.

Prurit sévère, prédominant aux membres inférieurs.

Lichen buccal.

Pas d'atteinte unguéale.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type II (rousse)

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 62 kg

Nombre de séances : 17

Schéma thérapeutique : 3 séances par semaine pendant 3 semaines, puis 4 séances par semaine les 2 semaines suivantes.

Dose UVA = 58,5 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

Blanchiment en 17 séances.

Disparition du prurit en 6 séances.

Incidents : brûlures localisées du dos des pieds après
8 séances.

- Résultats histologiques

Après traitement, les lésions histologiques avaient nettement regressé ; il persistait une hyperkératose orthokératique, la granuleuse était d'épaisseur normale, l'assise basale discrètement vacuolisée, la membrane basale un peu épaissie et feuilletée, et dans le derme, il ne persistaient que quelques discrets infiltrats périvasculaires siégeant dans le derme superficiel, sans épidermotropisme.

Madame VIL.... M 50 ans Observation n° 2

Rappel clinique

Lichen plan folliculaire étendu depuis 4 mois ; prurit sévère ; lichen buccal.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 50 kg

Nombre de séances : 32

Schéma thérapeutique : 3 séances par semaine

Dose UVA = 168 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

Blanchiment des lésions, exceptées les régions lombaire, pubienne et sous-mammaire où persistaient encore quelques papules. Disparition du prurit après 16 séances, sauf au niveau des régions

citées ci-dessus où il a disparu lors des dernières séances.

- Résultats histologiques

Le prélèvement cutané de fin de traitement était sensiblement normal avec hyperkératose orthokératonique de surface modérée ; disparition de l'infiltrat dermique.

Enfant LEL.... L. 8 ans Observation n° 3

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 3 mois traité par dermocorticoïdes sans succès ; prurit sévère ; lichen buccal.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 20 mg Poids 26 kg
Nombre de séances : 48
Schéma thérapeutique : 3 séances/semaine
Dose UVA = 230 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

- Après une phase d'amélioration, apparition de nouvelles papules sur le tronc.
- Blanchiment après 48 séances.
- Disparition du prurit en fin de traitement.
- Incidents : nausées, vomissement 2 heures après la prise de méladinine.

- Résultats histologiques

Pas de biopsie en fin de traitement.

Madame OBA.... A. 69 ans Observation n° 4

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 4 ans ; peu ou pas de prurit ;
lichen buccal.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type IV
Dose 8-MOP = 40 mg Poids : 70 kg
Nombre de séances : 21
Schéma thérapeutique : 3 séances/semaine
Dose UVA = 107 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

Arrêt du traitement après 21 séances pour des raisons non
médicales : persistance de lésions estimées à 50 %.

Incidents : nausées.

- Résultats histologiques

En fin de traitement, lésions de lichen persistantes, sur-
tout épidermiques ; dans le derme superficiel, infiltrat d'import-
ance variable d'un point à l'autre de la coupe, mais ne formant
pas de bandes sous-épidermiques, épidermotropisme modéré par places.

Enfant LIB.... D. 8 ans Observation n° 5

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 1 mois avec prurit intense au
niveau des membres inférieurs.

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

- . Blanchiment complet en 30 séances.
- . Disparition du prurit en 15 séances.
- . Incidents : nausées.

- Résultats histologiques

Régression presque totale des signes histologiques ; aucune altération de la basale ; infiltrat dermique superficiel très minime.

Madame CAZ... Mad. 35 ans Observation n° 7

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 2 mois traité par dermocorticoïdes sans succès ; prurit modéré.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type III
Dose 8-MOP = 40 mg Poids : 60 kg
Nombre de séances : 30
Schéma thérapeutique : 3 séances/sem., augmentées progressivement jusqu'à 5 séances/semaine
Dose UVA = 126 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

- . Blanchiment des lésions en 30 séances.
- . Disparition du prurit après 3 séances.
- . Incidents : nausées

- Résultats histologiques

Régression des signes histologiques ; altérations de la basale (vacuolisation) ; infiltrat très modéré périvasculaire dans le derme superficiel.

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 4 mois ; prurit ; lichen buccal.
A l'histologie : lichen plan + lichen folliculaire.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type III
Dose 8-MOP = 40 mg Poids : 74 kg
Nombre de séances : 30
Schéma thérapeutique : 3 séances/sem., augmentées à
4 séances semaine
Dose UVA = 165 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

- . Blanchiment complet en 30 séances
- . Date de disparition du prurit non précisée
- . Incidents : tableau d'embarras gastrique avec vomissements.

- Résultats histologiques

Sur le prélèvement, atrophie épidermique, disparition presque complète de l'infiltrat dermique, mais grosses lésions du derme papillaire et de la jonction dermoépidermique (vacuolisation, ébauche de décollement dermo-épidermique, nombreuses boules hyalines).

Rappel clinique

Lichen plan étendu depuis 3 mois traité par dermocorticoïdes sans succès ; prurit intense.

Traitement photochimiothérapique

Peau : type IV
Dose 8-MOP = 30 mg Poids : 46 kg
Nombre de séances : 17
Schéma thérapeutique : 3 séances/semaine
Dose UVA = 86 J/cm² (réception).

Evaluation des résultats

- Résultats cliniques

- . Blanchiment complet en 17 séances.
- . Disparition du prurit après la 3ème séance.

- Résultats histologiques

Petite atrophie épidermique, en quelques points, altérations de la membrane basale dont les limites sont peu nettes et qui paraît vacuolisée, derme superficiel siège d'un infiltrat minime.

Tableau I

Cas n°	Age/sexe	Début cliniq.	Prurit
1	20/F	6 mois	+++
2	50/F	4 mois	+++
3	8/M	3 mois	++
4	69/F	4 ans	-
5	8/M	1 mois	+++
6	49/F	2 ans	+++
7	35/F	2 mois	+
8	48/F	4 mois	++
9	28/F	3 mois	+++

Prurit : +++ = sévère + = léger
 ++ = modéré - = absent

Tableau II : Schéma thérapeutique

Cas n°	Type de peau	Dose 8-MOP (mg)	Nombre séances	Fréquence expos/sem.	Dose UVA J/cm2 récep.
1	II	40	17	3---→ 4	58
2	III	30	32	3	168
3	III	20	48	3	230
4	IV	40	21	3	107
5	III	20	30	3---→ 5	155
6	III	40	30	3---→ 5	163
7	III	40	30	3---→ 5	126
8	III	40	30	3---→ 4	165
9	IV	30	17	3	86
Moyenne			28 ± 7		140 ± 40
Moyenne des bons			29 ± 6		144 ± 40

C - RESULTATS

1)- Cliniques (Tableau III)

Résultats d'ensemble

Cas n°	Résultat clinique	Résultat histolog.	Prurit
1	E	B	↘ (6)
2	E	E	↘ (16)
3	E	-	↘ (?)
4	P	P	-
5	E	B	↘ (8)
6	E	B	↘ (15)
7	E	B	↘ (3)
8	E	B	↘ (?)
9	E	B	↘ (3)
Moyenne			8,5 ± 4

() : Nombre de séances nécessité pour l'amélioration du prurit.

Chez 8 des 9 patients, les résultats cliniques ont été considérés comme excellents selon les critères précédemment définis. Après deux semaines de traitement, les lésions commençaient à s'affaïsser. Pendant la régression, elles prenaient l'aspect d'une fine hyperkératose en poudre. A la fin du traitement, elles apparaissaient seulement comme des macules hyperpigmentées avec une atrophie superficielle variable. Chez la septième patiente la réponse n'était que passable, mais il faut préciser que le traitement a été arrêté après une dose totale d'U.V.A. de 107 J/cm², ce qui est plus bas que ce qu'avaient reçu la plupart des sujets (Nous présentons cette septième patiente sous le cas n° 4). Les sujets de peau type IV devraient requérir de plus fortes doses d'U.V.A. Les lésions localisées des coudes et de la face antérieure des jambes réagissent beaucoup plus lentement que les autres. Aucun signe de dégénérescence n'a été observé chez ces sujets.

Le prurit a disparu entre la 1ère et la 5ème semaine de traitement. La dose moyenne d'U.V.A. nécessaire pour le blanchiment, calculée pour les cas ayant eu une bonne réponse, est de 144 ± 40 J/cm², correspondant à 29 ± 6 séances. Avec 3 séances/semaines, la durée moyenne de traitement est de 10 semaines.

Aucune rechute n'a été observée durant une période de 2 à 12 mois après l'arrêt du traitement. Approximativement 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement, la légère atrophie cutanée n'est plus décelable. Les lésions muqueuses persistent inchangées après traitement.

Les effets secondaires indésirables du traitement ont été des nausées ou vomissements chez 6 sujets et des brûlures localisées chez 1 sujet. Une sécheresse prononcée de la peau a été observée chez tous les sujets.

2) Histologiques (Tableaux III et IV)

Résultats histologiques après photochimiothérapie

Cas n°	E p i d e r m e			Infiltrat dermique
	Hyperkératose	Vacuolisat. membrane basale	Atrophie épidermique	Densité
1	++	++	+ ou absente	90 %
2	+	0	+ ou absente	100 %
3	non fait	non fait	non fait	non fait
4	+++	+++	+ ou absente	60 %
5	++	+	+ ou absente	90 %
6	+	+++	+ ou absente	90 %
7	++	+	+ ou absente	90 %
8	+++	+++	+ ou absente	90 %
9	++	+	+ ou absente	90 %

(%) = % de diminution de l'infiltrat dermique.

Sur les 8 cas étudiés, les résultats histologiques ont été excellent dans 1 cas, bon dans 6 cas, passable dans 1 cas (cas 4).

A la fin du traitement, dans tous les cas, l'épiderme montrait une hyperkératose orthokératosique nette. La couche granuleuse était présente, mais non hypertrophiée. Le corps muqueux de Malpighi était généralement atrophique, mais d'architecture normale. La couche basale cependant montrait des modifications à type de vacuolisation et la jonction dermo-épidermique paraissait fréquemment rectiligne. La membrane basale était épaissie dans quelques cas, et par endroits apparaissait feuilletée. Dans quelques cas, des corps hyalins ont été observés. La pigmentation mélanique était irrégulièrement répartie dans la moitié inférieure de l'épiderme. De plus, il y avait une incontinence pigmentaire considérable sous la forme de dépôts importants de mélanine intra et extracellulaire.

Le derme papillaire et superficiel était soit oedémateux, soit hyalinisé. Dans la majorité des cas, de grosses altérations du tissu élastique ont été observées. Dans le derme papillaire, les fibres élastiques étaient fragmentées. Dans le derme réticulaire, elles étaient raréfiées et quelquefois fragmentées. Dans un cas, des follicules pileux atrophiques ont été remplacés par du tissu fibreux. Les parois des capillaires du derme superficiel étaient généralement épaissies et occasionnellement feuilletées ; elles étaient fréquemment entourées par un infiltrat mononucléé discret. L'épaisseur dermique ne montrait aucune modification pathologique objective.

3)- Immunofluorescence

Dans les 3 cas étudiés, la fluorescence des corps de Civatte a été observée en particulier avec un conjugué anti IgM, et très faiblement avec les conjugués anti IgG et anti IgA.

A la fin du traitement, cette fluorescence avait disparu dans 1 cas, et persisté inchangée dans les 2 autres.

4)- Microscopie électronique

- Epiderme :

Au niveau de la couche granuleuse, des kératinocytes anormaux, avec un noyau profondément indenté, ont été observés :

Sur certaines coupes, ces noyaux paraissaient comporter 2, 3 ou 4 lobules distincts. Les nucléoles, parfois multiples (2 ou 3), étaient toujours importants. L'hétérochromatine était peu abondante ou même absente. L'euchromatine occupait quelquefois le noyau entier. La membrane nucléaire était intacte. D'autre part, la membrane plasmique avait disparu. Les granules de kératohyaline étaient quantitativement et qualitativement normaux.

Au niveau du corps muqueux de Malpighi, il y avait un élargissement des espaces intercellulaires sans rupture des complexes des mosomes-tonofilaments. Les noyaux montraient des indentations importantes avec toujours un ou deux nucléoles. Occasionnellement, le cytoplasme paraissait vacuolisé.

L'altération cellulaire était particulièrement nette au niveau de la couche basale. Dans quelques kératinocytes, les tonofilaments formaient d'épais amas périnucléaires. Des kératinocytes étaient totalement nécrosés et de nombreux amas de filaments, non limités par une membrane, contenant quelquefois des mélanosomes matures pouvaient être observés. Les mélanocytes étaient généralement très actifs et contenaient le plus souvent des mélanosomes matures situés presque entièrement dans le cytoplasme périphérique. De même, les nombreux dendrites contenaient de nombreux mélanosomes matures. La membrane basale était fréquemment rompue. En d'autres endroits, elle était convolutive ou contournée.

- Derme :

Le derme superficiel révélait également des modifications pathologiques importantes. Les faisceaux de collagène étaient séparés par un oedème considérable. Les noyaux des fibroblastes et des macrophages étaient indentés et montraient de nombreuses convolutions. Par endroits, l'espace périnucléaire était dilaté, d'aspect vacuolaire.

De très larges vacuoles intracytoplasmiques ont été fréquemment observées. Celles-ci étaient limitées par une membrane discontinue, et tendaient à écraser le noyau. Les mitochondries étaient généralement dilatées.

Quelques cellules ressemblant à des cellules de Sezary étaient aussi présentes dans le derme superficiel. Certaines d'entre elles montraient une dilatation de l'espace périnucléaire. Les autres ne révélaient pas d'anomalies nucléaires ou cytoplasmiques.

Le derme réticulaire profond était normal.

Des examens successifs pendant le traitement ont permis d'observer les modifications lymphocytaires (17) ; celles-ci sont comparables à celles du mycosis fongoïde.

La majorité des lymphocytes restant dans le derme superficiel et le derme moyen montraient de profondes modifications. Trois aspects différents ont été notés :

- Quelques lymphocytes possédaient un noyau arrondi dense aux électrons, riche en hétérochromatine, avec un espace périnucléaire irrégulièrement dilaté visualisant les pores nucléaires. Le contenu cytoplasmique était intact bien que la membrane plasmique ait partiellement disparu.
- D'autres noyaux de lymphocytes étaient isolés, très denses, sans membrane nucléaire, et parfois partiellement désintégrés. Certains noyaux gardaient une frange de cytoplasme accolée localement. C'est cet aspect qui a le plus souvent été observé.
- Enfin, il a été aussi noté un processus de dégradation et de phagocytose des restes nucléaires par les histiocytes.

En outre, de nombreux lymphocytes ne montrant aucune altération nucléaire ou cytoplasmique étaient présents.

D - DISCUSSION

Fréquemment, le lichen plan présente un problème thérapeutique difficile. L'évolution de la maladie sans traitement est habituellement prolongée et la régression spontanée est inhabituelle (2).

La photochimiothérapie orale semble être un mode de traitement efficace, améliorant en même temps le prurit et les lésions cliniques qui deviennent progressivement moins palpables et finalement imperceptibles à la fin du traitement. Nos résultats sont en accord avec HÖNIGSMANN et Coll (9) qui soutiennent que la photochimiothérapie est efficace dans le lichen plan. L'histologie confirme la disparition de l'infiltrat dermique superficiel. Cette régression du lichen plan observée chez 8 des 9 sujets est indiscutablement due à la photochimiothérapie. En effet, à la fin du traitement, un certain nombre de papules de lichen plan peuvent persister

dans les zones non exposées (face interne des cuisses) chez quelques patients. Ce fait, et la persistance inchangée des lésions muqueuses élimine la possibilité de régression spontanée dans ces cas.

Les doses nécessaires pour le blanchiment sont environ le double de celles nécessaires pour le blanchiment du psoriasis. Dans notre expérience, elles sont comparables à celles qui sont nécessaires pour un traitement efficace du mycosis fongoïde. Les réponses obtenues semblent s'être maintenues sans traitement d'entretien.

L'étude histologique faite en fin de traitement montre de profondes altérations du derme superficiel, en particulier des fibres élastiques. Ces modifications qui ne sont habituellement pas présentes dans le lichen plan paraissent être dues à la photochimiothérapie. Ces altérations des fibres élastiques n'ont pas été observées chez les psoriasiques traités par PUVA par BRAUN-FALCO et coll. (4). Il faut toutefois souligner que la dose d'U.V.A. reçue par les patients est bien supérieure. Elles sont signalées par BERGFELD (3).

A côté de la disparition de l'infiltrat dermique, la photochimiothérapie produit des modifications importantes dans l'épiderme de la lésion. L'épaisseur de la granuleuse diminue considérablement, ainsi que l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi. Cependant, la photochimiothérapie n'est probablement pas l'unique cause de l'atrophie épidermique observée dans les lésions du lichen plan après traitement. L'épiderme normal réagit à la photochimiothérapie par une hyperplasie et une "pseudo parakératose" (23). Cette tendance à l'atrophie après PUVA paraît être spécifique au lichen plan, soutenant en outre la théorie de l'origine épidermique du lichen plan.

Nous n'avons pas trouvé de granules de kératohyaline dans les kératinocytes de la moitié inférieure du corps muqueux de Malpighi, décrits dans l'épiderme normal après triméthylpsoralène et U.V.A. (23).

L'étude ultrastructurale montre des modifications de l'épiderme et du derme superficiel qui peuvent être classées en deux groupes (15, 17) :

- Anomalies connues comme étant dues au lichen plan et pour lesquelles la photochimiothérapie n'est pas responsable :

la présence de corps colloïdes, l'œdème intracellulaire, les modifications dans les complexes desmosome-tonofilament, la rupture de la membrane basale (11).

- Anomalies pouvant être dues à la photochimiothérapie : les altérations nucléaires observées dans certains kératinocytes (lobulation nucléaire, modification de distribution de la chromatine) appartiennent probablement à ce groupe car elles n'ont pas été observées dans le lichen plan non traité (11).

Les modifications nucléolaires et de la chromatine sont observées transitoirement dans l'épiderme du cobaye après injection de 8-M.O.P. et irradiation par les U.V.A. (12). L'aspect indenté des noyaux des kératinocytes dans la partie profonde du corps muqueux de Malpighi a été observé dans l'épiderme humain quelques heures après application locale de T.M.P. suivie d'une irradiation par U.V.A. (23).

Des échantillons de peau non atteinte de sujets psoriasiques qui avaient été traités pendant 20 à 40 séances avec une prise orale de 8-M.O.P. et irradiation par U.V.A. révélaient la présence de cellules épidermiques binucléées, tétranucléées et multinucléées (13).

Il est donc probable que les noyaux des kératinocytes soient l'une des cibles de la photochimiothérapie.

Les modifications nucléaires ou cytoplasmiques observées dans des cellules de type varié (mélanophages, fibroblastes, lymphocytes, cellules sézariformes) qui peuplent le derme superficiel dans le lichen plan sont probablement dues à la photochimiothérapie. Les cellules de l'infiltrat dermique du lichen plan non traité ne montrent habituellement pas de modifications ultrastructurales (11) du type que nous avons observé. De plus, les modifications constatées dans les cellules dermiques sont limitées au derme superficiel, localisées à la zone correspondant à celle qui est habituellement considérée comme la limite de pénétration des U.V.A. dans la peau humaine (7). Les anomalies nucléaires des fibroblastes du derme superficiel ont été observées antérieurement chez les sujets traités par PUVAthérapie (13). La vacuolisation cytoplasmique que nous avons trouvée seulement dans les cellules de la couche basale et du derme superficiel peut être comparée à celle qui a été décrite dans l'épiderme psoriasique traité par photochimiothérapie (24). Elle constitue sans doute un signe d'altération cellulaire causée par la photochimiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALARIO A., ORTONNE J.P., SCHMITT D., THIVOLET J.
Lichen planus (L.P.) : study with anti-human T lymphocyte antigen (anti.HTLA) serum on frozen tissue sections.
Brit. J. Derm. (à paraître).
- 2 - ALTMANN J., PERRY H.D.
Variations and course of lichen planus.
Arch. of Derm., 1961, 84, 179.
- 3 - BERGFELD W.F.
Histopathologic changes in skin after photochemotherapy.
Cutis, 1977, 20, 504-507.
- 4 - BRAUN-FALCO O., HOFMANN C., PLEWIG G.
Feingewebliche veränderungen unter photochemotherapie der psoriasis : eine histologische and histochemische studies.
Arch. Derm. Res., 1977, 257, 307.
- 5 - CARTER D.M., WOLFF K., SCHNEDL W.
8-methoxypsoralen and UVA promote sister-chromatid exchanges.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 548-551.
- 6 - CORMANE R.H., HAMERLINCK F., SIMON M., SIDDIQUI A.H.
Photoimmunology in psoriasis.
J. Invest. Derm. (Abstract), 1977, 68, 245.
- 7 - EVERETT M.A., YEAGER E., SAYRE R.M., OLSON R.L.
Penetration of epidermis by ultraviolet rays.
Photochem. Photobiol., 1966, 5, 533.
- 8 - HJORTSHØJ A., SCHMIDT H.
Photochemotherapy of mycosis fungoides.
Dan. Med. Bull., 1977, 24, 40-42.
- 9 - HÖNIGSMANN H., GSCHNAIT F., KONRAD K., WOLFF K.
Photochemotherapy for pustular psoriasis (Von Zumbusch).
Brit. J. Derm., 1977, 97, 119-126.
- 10 - LISCHKA G., BOHNERT E., BACHTOLD G., JUNG E.G.
Effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) and UVA on human lymphocytes.
Arch. Derm. Res., 1977, 259, 293-298.

- 11 - MEDENICA M., LORINCZ A.,
Lichen planus : an ultrastructural study.
Acta Dermatovener., 1977, 57, 55-62.
- 12 - MIZUNO N., TSUNEISHI S., MATSUHASHI S., KIMURA S., FUJIMURA Y.
USHIJIMA T.
Some aspects on the action mechanism of 8-methoxypsoralen
photosensibilisation. In sunlight and man, M.A. PATHAK et al.
Edit. University of Tokyo Press, 389.
- 13 - OMAR A., WIESMANN U.N., KREBS A..
Induction of multinucleate cells by 8-MOP and UV treatment
in vitro and in vivo.
Dermatologica, 1977, 155, 65.
- 14 - ORTONNE J.P., CLAUDY A., ALARIO A., THIVOLET J.
Decreased circulating E Rosette forming cells in psoralen UVA
treated patients.
Arch. Derm. (Letter to the Editor), 1977, 258, 305-306.
- 15 - ORTONNE J.P., THIVOLET J., SANNWALD C.
Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (L.P.)
Clinical results, histological and ultrastructural observations.
Brit. J. Derm. (à paraître).
- 16 - ORTONNE J.P., SANNWALD C., THIVOLET J.
Oral photochemotherapy of lichen planus.
(A paraître).
- 17 - ORTONNE J.P., SCHMITT D., ALARIO A., THIVOLET J.
Oral photochemotherapy in lichen planus and mycosis fungoïdes :
ultrastructural modifications of the infiltrating cells.
(soumis à publication).
- 18 - ROENIGK H.H. Jr.
Photochemotherapy for mycosis fungoïdes.
Arch. Derm., 1977, 113, 1047-1051.
- 19 - SCHMOECKEL G., SCHERER R., BRAUN-FALCO O.
Ultrastructural observations of PHA stimulated human lympho-
cytes treated by psoralen and UVA. Presented at 4th European
Meeting of Electron Microscopy Applied to cutaneous pathology.
Heidelberg, May 6 and 7, 1977.

- 20 - SHOUSH A S., SVIRBEL Y.
Immunohistochemical study of lichen planus.
Journal of Clinical Pathology, 1977, 30, 569.
- 21 - SWANBECK G., THYRESSON-HOK M., BREDBERG A., LAMBERT B..
Treatment of psoriasis with oral psoralens and longwave ultra-violet light. Therapeutic results and cytogenetic hazards.
Acta Dermatovener., 1975, 55, 367-376.
- 22 - TAN R.S., BYRON N.A., HAYES C.P.
A method of liberating living cells from the dermal infiltrate. Studies on skin reticuloses and lichen planus.
Brit. J. Derm., 1975, 93, 271.
- 23 - TODA K., NAKAYAMA Y., MOKAWA F.
Electron microscopic observations in human skin after psoralen photosensibilization.
In Sunlight and Man, M.A. PATHAK et al., Ed. University of Tokyo Press, 419.
- 24 - VUKAS A., VELFL D., GLIGORA M.
Ultrastructural features of psoralen plus blacklight induced successive changes in psoriatic cell.
Dermatologica, 1977, 154, 277-283.
- 25 - WALKER D.M.
Identification of subpopulations of lymphocytes and macrophages in the infiltrate of lichen planus lesions of skin and oral mucosa.
Brit. J. Derm., 1976, 94, 529-534.

Eczémas

L'eczéma atopique est une maladie courante qui débute habituellement dans l'enfance, évolue des mois ou des années et persiste fréquemment à l'âge adulte. C'est une des manifestations de la diathèse atopique. Le maître symptôme est le prurit et ceci donne lieu à des signes cliniques comme les excoriations étendues et la lichénification. Il aboutit à une atteinte du bien-être physique, social et psychologique du sujet.

Les traitements habituels ne procurent qu'un soulagement symptomatique partiel. Les sujets atteints d'eczéma atopique sont souvent améliorés pendant l'été. Ceci a conduit à utiliser la photochimiothérapie orale.

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

11 patients (6 hommes et 5 femmes) atteints d'eczéma atopique ont été traités par photochimiothérapie orale.

Tous avaient des antécédents personnels et/ou familiaux d'atopie et, au moment de l'évaluation, ils avaient un aspect clinique compatible avec le diagnostic d'eczéma atopique.

Aucun sujet n'avait reçu de traitement pendant le mois précédent la photochimiothérapie, sauf antibiothérapie quand nécessaire.

2. Evaluation des résultats

Nous avons évalué les résultats en comparant les zones lésionnelles avant et après traitement :

- très bon résultat : blanchiment 100 %, sans prurit ;

- bon résultat : blanchiment ≥ 80 %, sans prurit ;
- résultat moyen : blanchiment ≥ 50 % mais < 80 % ;
- échec : blanchiment < 50 %.

3. Protocole

Lors de la phase d'attaque, les sujets suivaient le protocole habituel, c'est-à-dire 3 séances par semaine.

Dès que le sujet était jugé blanchi cliniquement à plus de 90 %, la fréquence des séances a été réduite à 2 séances, puis 1 séance par semaine. S'il y avait une rechute, la fréquence était de nouveau augmentée.

Le traitement a été stoppé :

- s'il n'y avait aucune amélioration ;
- s'il y avait une exacerbation de l'eczéma pendant le traitement alors que le sujet avait été blanchi ;
- quand le sujet était blanchi à 100 % et ne présentait plus de prurit

B. OBSERVATIONS (Tableau I)

Monsieur BRI.... W. 25 ans Observation n° 1

Rappel clinique

- antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- eczéma ayant débuté à l'âge de 22 ans ; prurit important ;
- amélioration estivale ;
- lésions du tronc, des aisselles, des plis des coudes.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 76 kg
Nombre de séances : 42
Dose UVA = 235 J/cm²

Résultats

- blanchi à plus de 95 % à la 30e séance avec disparition du prurit ;
- fréquence des séances réduite à 2 fois/semaine
- rechute à la 34e séance ; fréquence des séances augmentée à 3 fois/semaine
- nouvelle amélioration à la 42e semaine
- arrêt du traitement ; rechute immédiate.

Madame CHA.... C. 22 ans Observation n° 2

Rappel clinique

- antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- eczéma depuis 21 ans ;
- amélioration estivale ;
- la dernière poussée a débuté depuis deux mois, dans l'hiver ;
- lésions prédominantes à la moitié supérieure du corps ;
- prurit sévère.

Photochimiothérapie

Peau : type IV
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 53 kg
Nombre de séances : 27
Dose UVA = 150 J/cm²

Résultats

- nette diminution du prurit à la 7e séance ;
- blanchiment à 99 % à la 10e séance (persistance de l'eczéma au niveau de la région mammaire) ;
- malgré une fréquence de 3 séances/semaine, rechute au niveau des régions abdominale et lombaire à la 21e séance ;
- l'eczéma a continué d'évoluer sur un mode atténué ;
- arrêt du traitement à la 27e séance.

Mademoiselle GAL.... M. 20 ans Observation n° 3

Rappel clinique

- antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- eczéma depuis 20 ans ;
- amélioration estivale ;
- poussée d'eczéma depuis 5 mois prédominant sur la moitié supérieure du corps et la face interne des cuisses ;
- prurit sévère et insomnies.

Photochimiothérapie

Peau : type II
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 57 kg
Nombre de séances : 13
Dose UVA = 36,5 J/cm²

Résultats

- diminution du prurit dès la 5e séance avec nette amélioration clinique ;
- blanchiment complet en 13 séances ;
- le résultat s'est maintenu (recul : 1 an).

Monsieur GAR.... C. 19 ans Observation n° 4

Rappel clinique

- pas d'antécédents familiaux ;
- eczéma depuis l'âge de 15 ans ;
- le patient n'a pas noté d'amélioration au soleil ;
- lésions très diffuses, prédominant aux bras et au visage ; lichénification importante.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 65 kg
Nombre de séances : 21
Dose UVA : 97,5 J/cm²

Résultats

- légère amélioration du prurit à partir de la 7^e séance ;
- les lésions cliniques sont dans l'ensemble moins squameuses ;
- en fin de traitement, pas d'amélioration.

Monsieur MAN.... G. 24 ans Observation n° 5

Rappel clinique

- antécédents personnels et héréditaires d'atopie ;
- eczéma de la première enfance, puis asthme et réapparition de l'eczéma à 18 ans ;
- légère amélioration estivale ;
- lésions du visage, des mains, des plis des coudes, des creux poplités avec prurit.

Photochimiothérapie

Peau : type II
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 60 kg
Nombre de séances : 20
Dose UVA = 60,5 J/cm²

Résultats

- blanchiment du visage en 5 séances ;
- amélioration des lésions des plis des coudes à la 10^e séance ;
- en fin de traitement, état inchangé ; on ne notait qu'une diminution du prurit.

Madame MON.... L. 26 ans Observation n° 6

Rappel clinique

- antécédents d'eczéma de la naissance à 18 mois puis depuis l'âge de 18 ans ;
- poussée aiguë deux jours avant le début du traitement ; lésions diffuses, prédominantes à la moitié supérieure du corps ;
- prurit sévère.

Anamnèse

Peau : type II
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 60 kg
Nombre de séances : 17
Dose UVA = 36,5 J/cm²

Résultats

- en 12 séances, amélioration remarquable des lésions du corps et du visage; persistance de quelques lésions des membres ; diminution de la fréquence des séances à 2/semaine ;
- en fin de traitement, blanchiment à 98 % (persistance des lésions au niveau du pli des coudes) ;
- incidents : érythème du visage ayant nécessité un arrêt du traitement d'une semaine (12e séance) ;
- le résultat s'est maintenu (recul : 1 an).

Monsieur MOU.... F. 31 ans Observation n° 7

Rappel clinique

- antécédents familiaux d'atopie ;
- eczéma depuis l'âge de 28 ans ;
- petite amélioration estivale ;
- lésions diffuses d'eczéma nummulaire avec respect des mains et des pieds ;
- prurit sévère ; insomnies.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 50 mg Poids : 82 kg
Nombre de séances : 26
Dose UVA = 131 J/cm²

Résultats

- à la 20e séance, disparition du prurit et blanchiment à 95 % (persistance de lésions en médaillon au niveau du membre supérieur gauche) ;
- le rythme des séances a alors été diminué à 2 séances par semaine ;
- le malade a arrêté le traitement après 26 séances ;
- rechute presque immédiate au niveau des membres supérieurs et du visage ; persistance du bon résultat au niveau des membres inférieurs (recul : 1 an).

Monsieur PAL.... R. 43 ans Observation n° 8

Rappel clinique

- pas d'antécédents familiaux connus ;
- comitialité et éthyliisme
- eczéma depuis l'âge de 37 ans évoluant sur un mode chronique entrecoupé de nombreuses poussées aiguës ;
- poussée actuelle aiguë avec lésions diffuses, respectant seulement les mains ;
- prurit sévère avec insomnie.

Données personnelles

Peau : type III
Dose 6-M.O.P. = 40 mg Poids 66 kg
Nombre de séances : 23
Dose UVA = 120,5 J/cm²

Résultats

- à la 20e séance, amélioration clinique avec disparition de la presque totalité des lésions, sauf au niveau des creux poplités et des faces dorsales des pieds ; persistance d'un discret prurit ;
- rechute indiscutable à la 23e séance, bien que le rythme n'ait pas été modifié ; arrêt du traitement.
- incidents : vomissements.

Monsieur PAR.... J. 38 ans observation n° 9

Rappel clinique

- antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- eczéma depuis l'âge de 35 ans, les antécédents étant en faveur d'un eczéma atopique à révélation tardive ;
- poussée actuelle aiguë, généralisée et infectée secondairement ;
- après un traitement antibiotique de quelques jours, traitement photochimiothérapique.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 6-M.O.P. = 30 mg Poids : 57 kg
Nombre de séances : 9
Dose UVA = 24,5 J

Résultats

- amélioration spectaculaire, tant sur les lésions que sur le prurit, au bout de 5 séances;
- blanchiment à 100 % en 9 séances ;
- le résultat s'est maintenu (recul = 17 mois).

Mademoiselle PAU.... H. 24 ans Observation n° 10

Rappel clinique

- antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- eczéma de l'enfant, puis asthme et eczéma à l'âge de 23 ans ;
- influence favorable du soleil dans l'été ;
- lésions du visage, du cuir chevelu ; lésions nummulaires sur le reste du corps ;
- prurit important.

Photochimiothérapie

Peau : type II
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 49 kg
Nombre de séances : 29
Dose UVA = 118 J/cm²

Résultats

- amélioration du prurit au bout de 8 séances ;
- début d'amélioration clinique à partir de la 10^e séance ;
- à la 17^e séance, blanchiment à 98 % (persistance d'une lésion nummulaire sur l'abdomen) ;
- le rythme des séances a été diminué à 2 fois par semaine jusqu'à la 24^e séance, à 1 fois par semaine jusqu'à la 26^e séance ; une rechute très discrète sur le visage et le cuir chevelu a nécessité une reprise du traitement à 2 fois par semaine ;
- blanchiment complet en 29 séances ;
- rechute discrète au bout de 15 jours, plus prononcée au bout de 2 mois avec lésions du visage, du cuir chevelu, du tronc, des cuisses, d'un bras ; prurit modéré.

2^e traitement :

- amélioration rapide du prurit en 3 séances, ainsi que des lésions du visage et du cuir chevelu ;
- blanchiment à 100 % en 16 séances (62 J/cm²) ;
- ce résultat s'est maintenu (recul d'un an).

Mademoiselle SZW.... V. 16 ans Observation n° 11

Appel clinique

- antécédents uniquement personnels d'atopie ;
- eczéma de l'enfant qui a continué d'évoluer ;
- amélioration estivale ;
- lésions lichénifiées diffuses, prédominant au niveau des grands plis et du cou ; eczéma subaigu et impétiginé assez diffus, ayant nécessité une antibiothérapie les jours précédant la photochimiothérapie ;
- prurit sévère.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 56 kg

Nombre de séances : 44

Dose UVA = 244 J/cm²

Résultats

- amélioration du prurit au bout de 16 séances ;
- après une amélioration des lésions cliniques au niveau du cou, poussée à ce niveau à la 20^e séance ;
- l'amélioration a été lente ; blanchiment à 100 % en 44 séances ;
- nous pouvions noter la persistance de la lichénification (application d'émollients) ;
- incidents : érythème ;
- le résultat s'est maintenu (recul d'un an) ; le traitement local a permis l'amélioration de la lichénification.

C. RESULTATS (Tableau II)

Dans un premier temps :

- le prurit a été amélioré dans 10 cas sur 11 en 11 ± 5 séances ;
- 9 malades ont été blanchis à 90-100 % en 19 ± 7 séances ;
- 2 malades n'ont pas été améliorés et ont été considérés comme "échec".

Dans un second temps :

- 4 des 9 malades ont obtenu un bon ou très bon résultat ; le recul sans traitement a été de 12 à 17 mois, sans rechute ;
- 5 des 9 malades ont présenté une rechute 7 $\pm$ 3 séances après l'obtention d'un très bon résultat.

L'un d'entre eux n'a présenté aucune amélioration au cours de la poursuite du traitement.

Deux ont de nouveau été blanchis par augmentation du rythme des séances, mais ils ont rechuté respectivement en 1 et 8 semaines ; parmi eux, le cas n° 10 a subi de nouveau un traitement et a obtenu l'amélioration très rapide du prurit et un blanchiment à 100 % en 16 séances, ce résultat s'étant maintenu au bout de un an.

En somme, nous pouvons considérer que nous avons obtenu :

- 6 échecs ;
- 5 bons ou très bons résultats qui ont demandé 20 séances en moyenne (extrêmes de 9 à 44) et une dose d'UVA moyenne de 81 J/cm² (extrêmes de 24,5 à 244 J/cm²).

Incidents secondaires :

- érythèmes dans 2 cas ;
- vomissements (chez un éthylique).

D. DISCUSSION

Dans notre étude, la photochimiothérapie orale donne des résultats variables, dans l'ensemble assez décevants puisque le nombre d'échecs est à peu près équivalent au nombre de bons résultats.

Nous avons souvent constaté, après une première phase d'amélioration, une rechute assez rapide, que la fréquence des séances ait ou non été réduite.

Le premier signe de l'amélioration a été une diminution du prurit. Puis l'eczéma a diminué en sévérité et en extension: la peau devenait moins squameuse et s'il y avait des vésicules, celles-ci s'asséchaient rapidement. Toutefois, la lichénification persistait et nécessitait l'emploi d'émollients. Au niveau du cuir chevelu, nous avons préconisé des soins locaux et parfois l'emploi de corticoïdes en lotion.

Après cette phase de blanchiment, nous avons donc constaté une exacerbation de l'eczéma d'évolution croissante, avec réapparition du prurit, soit pendant le traitement et malgré l'augmentation du rythme des séances, soit peu après l'arrêt du traitement.

L'étude de MORISON et coll. (5) montre que la PUVAthérapie est un traitement efficace de l'eczéma atopique ; dès que le stade eczémateux était enrayé, le stade de blanchiment était maintenu avec un traitement d'entretien continu. Toutefois, 7 patients sur 15 de la série ont eu une exacerbation de leur eczéma au cours du traitement d'entretien : le rythme des séances ou la dose d'UVA étaient alors augmentées.

D'autre part, une étude comparative a montré que la PUVAthérapie est supérieure au traitement par les UVB. Chez 4 sujets sur 5 dont un côté du corps a été traité par les UVB, il y a eu aggravation de leur eczéma sur ce même côté bien qu'ils aient été améliorés pendant les mois d'été. Des facteurs autres que les radiations UVB solaires (eau salée, absence de stress, autres parties du spectre solaire) pourraient être responsables de cette amélioration.

En ce qui concerne les UVA, nous ne pouvons pas faire de corrélation entre l'amélioration estivale et le résultat thérapeutique bien que dans deux cas l'inefficacité du soleil se soit accompagnée de l'échec de la photochimiothérapie.

LYNCH et coll. (3) rapportent la réponse nulle ou passable du traitement d'un petit groupe de sujets présentant un eczéma atopique.

Les doses d'UVA qui ont été nécessaires pour le blanchiment dans les bons et très bons résultats de notre série sont très variables, mais le plus souvent inférieures à celles qui sont nécessaires dans le traitement du psoriasis.

Des hypothèses sur le mode d'action de la photochimiothérapie orale dans l'eczéma atopique seront formulées plus loin.

TABLEAU I

Cas n°	âge/ sexe	Début clinique (ans)	Type de peau	Dose 8-M.O.P. (mg)	Nbre séances	Dose UVA J/cm2 récept.
1	25/M	2	III	40	42	235
2	22/F	21	IV	30	27	150
3	20/F	20	II	30	13	30,5
4	19/M	3	III	40	21	97,5
5	24/M	24	II	30	20	60,5
6	26/F	26	II	30	17	36,5
7	31/M	3	III	50	26	131
8	43/M	11	III	40	23	120,5
9	38/M	3	III	30	9	24,5
10	24/F	24	II	30	29	119
11	16/F	15	III	30	34	240
Moyenne :					24,5 ± 9	114 ± 57

TRAITEMENT D'ATTAQUE				TRAITEMENT D'ENTRETIEN					Résultats
Cas n°	Prurit	Blanchim. eczéma (%)	Nbre de séances	Rythme des séances ap. blanch.	Rechute Nbre de séances	Rythme des séances	Blanchiment eczéma	Nbre de séances	
1	(4)	15	30	2	34	3	90	42	Rechute 1 semaine
2	(7)	100	10	3	24	3	80	27	Rechute en cours de traitement
3	(8)	100	12						T B
4	(7)	10	71						T
5	-	20	20						E
6	(12)	90	12	2					E
7	(20)	99	20	2	24				Rechute en cours trait. bon résult. sur les MI
8	(20)	85	20	3	23				Rechute en cours trait.
9	(3)	100	6						T B
10	(6)	90	17	2 - 1	26	3	100	26	Rechute 8 semaines puis nouveau traitement avec très bon résultat
11	(16)	100	44						TB
Moyen.	11 ± 5		19 ± 7						

Tableau II : Résultats

- Prurit () = Nombre de séances nécessaires pour la diminution du prurit.
- Dans la moyenne du nombre de séances nécessaires au résultat thérapeutique, seuls les bons cas ont été considérés.
- Résultats : TB = très bon; - B = Bon; - E = Ehec.

I. MATERIEL - METHODE

Deux femmes ont été traitées.

Le protocole du traitement est celui qui a été utilisé dans les autres dermatoses ; il n'a pas comporté de traitement d'entretien.

F. OBSERVATIONS

Madame BUI.... A.

Observation n° 1

Rappel clinique

- éruption très prurigineuse trainante depuis 5 mois ;
- les lésions sont d'aspect lichénoïde sur les jambes.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 73 kg
Nombre de séances : 17
Dose UVA = 65 J/cm² (réception).

Résultats

- nette diminution du prurit dès la 4^e séance ;
- guérison clinique en 14 séances.

Madame FAV.... J.

Observation n° 2

Rappel clinique

- Eczéma microbien en février 1977, avec prurit intense, traité par antihistaminiques généraux et corticoïdes locaux.

Photochimiothérapie

Peau : type II

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 70 kg

Nombre de séances : 11

Dose UVA = 32,5 J/cm² (réception).

Résultats

- nette amélioration cutanée et diminution du prurit en 4 séances, sans modification des lésions palmo-plantaires où la patiente appliquera de la crème Dalibour en dehors des séances pendant le traitement ;
- guérison en 11 séances.

C. RESULTATS

Ces deux malades ont obtenu un excellent résultat en 1-2 séances en moyenne.

Après la disparition du prurit, les vésicules se sont asséchées et ont desquamé. Rapidement, la peau a retrouvé un aspect normal.

De très bons résultats ont été rapportés avec la photochimiothérapie locale.

Dans notre étude, l'insuffisance d'observations ne permet aucune conclusion.

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

Nous avons traité 4 malades présentant une dyshidrose palmaire plantaire d'étiologie inconnue. Dans tous les cas, les traitements antérieurs se sont avérés sans succès.

2. Evaluation des résultats

Ils ont été considérés comme :

- excellents quand la guérison clinique a été obtenue, avec disparition de toutes les vésicules ;
- bons quand la guérison a été obtenue, avec présence de poussées discrètes de faible intensité et de courte durée ;
- nuls quand persistance des poussées.

3. Protocole

Les sujets ont suivi un traitement à raison de 3 séances par semaine avec l'appareil d'irradiation localisée.

En ce qui concerne les doses d'UVA, la dose initiale était le double de celle qui aurait été utilisée sur le reste du corps.

La progression habituellement suivie a été modifiée, l'augmentation de 1 J/cm² émission ayant lieu toutes les 2-séances en cas de bonne tolérance.

Après guérison clinique, la fréquence des séances a été réduite à 2 fois par semaine, 1 fois par semaine, etc... tout en gardant un rythme et une dose d'UVA suffisants pour contrôler la dermatose.

La durée du traitement d'entretien n'est pas précisée.

B. OBSERVATIONS

Monsieur FER.... J. 42 ans Observation n° 1

Rappel clinique

Dyshidrose palmaire bilatérale évoluant par poussées toutes les 1 à 3 semaines depuis un an et demi, même en été.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 50 mg Poids : 98 kg

Nombre de séances : 13

Dose UVA = 58 J/cm² (réception)

Résultats

- disparition du prurit en 5 séances, accompagnée d'une nette amélioration clinique ;
- guérison en 13 séances faites en 1 mois ; le sujet n'avait plus aucune poussée ;
- la fréquence a été diminuée 2 fois par semaine, puis 1 fois par semaine ; le traitement d'entretien a duré 1 mois, le patient devant se déplacer à l'étranger.

Madame GUI.... R. Observation n° 2

Rappel clinique

Dyshidrose palmo plantaire évoluant depuis 4 ans ; lésions des mains (prédominant à la main gauche) et du pied droit.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 57 kg

Nombre de séances : 22

Dose UVA = 116 J/cm² (réception)

Résultats

- début d'amélioration à la 7e séance ;
- très bon résultat en 13 séances ;
- au bout de 24 séances, la fréquence des séances a été diminuée à 2 fois par semaine puis 1 fois par semaine ; la patiente est toujours en traitement et n'a pas refait de poussées ;
- incidents : érythème palmaire à la 7e séance, sensation de brûlures nocturnes.

Monsieur PLU.... G. 34 ans Observation n° 3

Rappel clinique

Dyshidrose palmo plantaire évoluant depuis 18 mois sur un mode subintrait, chaque poussée durant environ une semaine ; forme pustuleuse.

Photochimiothérapie

Peau : type IV
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 65 kg
Nombre de séances : 15
Dose UVA = 80 J/cm² (réception)

Résultats

- très nette amélioration clinique en 5 séances ;
- après 15 séances, le malade n'ayant présenté qu'une très courte poussée assez discrète, le rythme des séances a été diminué à 2 fois par semaine ;
- après 14 séances de 30 mn (17 J) 2 fois par semaine, le patient n'avait présenté que deux poussées d'intensité bien moindre qu'avant le traitement (10 à 15 vésicules par poussées) ;
- actuellement, il suit un traitement d'entretien 1 fois par semaine, 40 mn par séance (23 J).

Monsieur VOR.... B. 30 ans Observation n° 4

Rappel clinique

Dyshidrose palmo plantaire évoluant depuis une dizaine d'années par poussées subintraites (malade suivi par le Pr GROSSHANS).

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 50 mg

Poids : 77 kg

Nombre de séances : 17

Dose UVA = 83 J/cm²

Résultats

- guérison des mains en 17 séances ;
- le traitement est poursuivi au niveau des pieds.

DYSHIDROSE

TRAITEMENT D'ATTAQUE

Cas n°	Début	Type de peau	Dose 8-M.O.P. (mg)	Nbre de séances	Dose UVA (J/cm ²)
1	18 mois	III	50	13	58
2	4 ans	III	30	22	116
3	18 mois	IV	40	15	80
4	10 ans	III	50	17	83
Moyenne :				17 ± 3	84 ± 16

C. RESULTATS

Chez ces 4 sujets, le traitement d'attaque a permis d'obtenir 3 résultats excellents et un bon résultat. Très rapidement, les vésicules diminuaient de volume, s'aplatissaient et desquamaient ; ensuite suivait une réépidermisation normale. Les vésicules excoriées s'asséchaient rapidement...

Dans le cas n° 3, des poussées discrètes se sont manifestées par la survenue, en cours de traitement, de vésicules dont la plupart ne modifiaient pas ou peu la surface cutanée ; le nombre de vésicules était beaucoup moins important que lors des poussées antérieures au traitement.

Ces résultats ont été obtenus en 17 ± 3 séances et 84 ± 16 J/cm² réception.

Le traitement d'entretien permet de contrôler la dyshidrose dans 2 cas ; le cas n° 3 continue de faire des poussées discrètes ; le cas n° 1 a été perdu de vue.

D. DISCUSSION

La photochimiothérapie semble donner d'excellents résultats dans une dermatose rebelle aux nombreux traitements habituels. Les signes cliniques disparaissent rapidement et le plus souvent ne réapparaissent pas pendant la durée du traitement.

Nous constatons que des résultats semblables sont obtenus dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire (COUSSA M.S., FITZPATRICK) (1, 2). MIZUNO et coll. (3) ont également rapporté que l'administration locale ou générale de méthoxsàlen (8-MOP) suivie d'une irradiation d'ultraviolets longs est efficace dans le traitement des pustuloses palmo-plantaires. Quatre sujets ont été traités à raison d'une séance par semaine (20 à 60 mn) après avoir pris une seule dose de 40 mg de 8-MOP ou, en alternance, avoir fait une application locale de solution de méthoxsàlen à 0,3 %. L'amélioration a été notée après 2 ou 3 séances sur les paumes et 2 à 5 séances sur les plantes. Dans 3 cas, l'éruption a disparu complètement après 6 à 8 séances ; dans le dernier cas, elle n'a pas disparu complètement après 14 séances.

Le recul n'est pas suffisant pour affirmer la stabilité des résultats. En effet, dans notre série, 3 malades sont en traitement d'entretien depuis 2 mois ; le patient qui a arrêté son traitement n'a pas été revu. ..

BIBLIOGRAPHIE

1 - COUSSA M.S.

Traitement du psoriasis par photochimiothérapie orale.
A propos de 100 observations.
Thèse Médecine, Lyon 1977.

2 - FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., PATHAK M.A., MORISON W.L.,
GONZALES E., MOSHER D.B., TANENBAUM L.

Oral methoxypsoralen photochemotherapy : psoriasis.
Présenté au Congrès de Dermatologie et de Vénérologie.
Le Caire 20-24 Février 1977.

3 - LYNCH W.S., MARTIN J.S., ROENIGK H.H..

Clinical Results of photochemotherapy. The Cleveland Clinic
Experience.
Cutis, 1977, 20, 477-480.

4 - MIZUNO N., UEMATSU S., OHNO M.

Methoxalen and irradiation : treatment for pustolosis palmaris
et plantaris.
Arch. Derm., 1976, 112/6, 883-884.

5 - MORISON W.L., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B.

Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczéma.
- J. Invest. Derm., 1976, 67, 561 (Abstract).
- Brit. J. Dermatol, 1978, 98, 25-30.

Diverses dermatoses

Prurit essentiel

A. MATERIEL - METHODES

3 personnes présentant un prurit essentiel ont été traitées. Le résultat a été jugé :

- excellent : disparition du prurit et des lésions de grattage ;
- moyen : diminution du prurit ;
- nul : persistance inchangée du prurit.

Nous avons utilisé le protocole de traitement habituel.

B. OBSERVATIONS

Monsieur EYG.... G. 74 ans Observation n° 1

Rappel clinique

- prurit persistant depuis 3 ans ; bilans cliniques et biologiques négatifs ;
- lésions de grattage diffuses sur le corps, prédominantes sur les membres inférieurs ; visage respecté ;
- association à un vitiligo de la face d'extension des avant-bras, apparu depuis un an.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg
Nombre de séances : 18
Dose UVA = 61,5 J/cm² (réception)

Résultats

- amélioration nette du prurit et des lésions de grattage dès la 8e séance ;
- à la 13e séance, il n'existe plus de lésions de grattage ;
- en 18 séances, la peau est intacte ; le prurit a disparu ;
- le patient avait appliqué un émollient en début de traitement ;
- effets secondaires : nausées ;
- le traitement a été arrêté ; le prurit a réapparu au bout de quelques mois, devenant un peu plus intense tout en restant tolérable 8 mois après la fin du traitement ; le sujet a de nouveau été traité avec un résultat bénéfique mais a arrêté son traitement après la survenue de phlyctènes sur les membres inférieurs.

Madame LER.... 52 ans Observation n° 2

Rappel clinique

- prurit inexpliqué depuis 9 mois ; tous les bilans ont été négatifs ;
- traitement par antihistaminiques généraux qui n'a pas été arrêté au début du traitement ;
- lésions de grattage assez diffuses.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 53 kg
Nombre de séances : 24
Dose UVA = 107 J/cm² (réception)

Résultats

- amélioration du prurit et des lésions de grattage en 10 séances ;
- la patiente a alors arrêté la prise d'antihistaminiques et a constaté la reprise plus intense du prurit ;
- après 24 séances, elle était améliorée en rapport avec l'état initial, mais on notait la persistance de lésions de grattage ;
- le traitement a été poursuivi au rythme de 2 séances par semaine jusqu'à un total de 50 J/cm² sans plus d'amélioration.

Madame VAL.... M. 80 ans Observation n° 3

Rappel clinique

- prurit depuis 2 ans ; les bilans ont tous été négatifs ; la cédation du prurit était obtenue sous sédatifs nervins en milieu hospitalier.

Photochimiothérapie (lors d'une hospitalisation)

Peau = type II

Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 51 kg

Nombre de séances : 12

Dose UVA : 31 J/cm² (réception)

Résultats

- après 12 séances, aucune amélioration ; la participation psychogène était probablement majeure.

C. RESULTATS

Chez ces trois personnes, les résultats du traitement d'attaque obtenus sont assez variables : 1 excellent, 1 moyen, 1 nul. Dans les deux premiers cas, nous devons remarquer l'association, lors du traitement, d'un émollient et d'un antihistaminique. Le premier sujet, après le maintien du résultat pendant quelques mois, a rechuté. Le deuxième n'était que partiellement amélioré, avec persistance d'un prurit cependant moins intense. Dans le troisième cas, nous avons constaté l'échec.

D. DISCUSSION

Devant l'absence d'étiologie précise, nous nous trouvons devant un groupe hétérogène.

L'efficacité de la photochimiothérapie est difficile à juger et elle est difficile à interpréter car, dans un premier temps, elle s'accompagne habituellement de prurit (effet secondaire retrouvé dans 17 % des cas lors du traitement d'attaque du psoriasis, selon les mêmes modalités) (1).

A. OBSERVATIONS

Madame RED.... H. 53 ans

Rappel clinique

Malade hospitalisée plusieurs fois devant l'apparition d'éruptions papuleuses, érythémateuses, très prurigineuses, siégeant sur le cou, la face antérieure du thorax et les membres supérieurs. Ces signes, qui ont débuté en 1973, avec l'installation de la malade dans la région lyonnaise, disparaissaient totalement lors des vacances ou des hospitalisations.

Tous les bilans pratiqués ont été négatifs.

Actuellement, lésions lichénifiées du cou, de la nuque, des membres supérieurs.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 69 kg
Nombre de séances : 11
Dose UVA = 33 J/cm² (réception)

Résultats

- au bout de 11 séances, aggravation de l'état cutané avec extension des surfaces lésionnelles ;
- effet secondaire : nausées.

B. RESULTATS et DISCUSSION

La réponse à la photochimiothérapie a été nulle. Ceci correspond aux résultats de LYNCH et coll. (3) qui ont obtenu un résultat nul ou passable.

Année 1982

A. OBSERVATION

Madame POI.... H. 49 ans

ANAMNÈSE

Femme obèse, aux antécédents diabétiques et hypertensifs, qui présente un prurigo siégeant au niveau du dos, de l'abdomen et des membres et s'accompagnant d'un prurit intense (très nombreuses lésions de grattage).

EXAMEN CLINIQUE

Peau = type III

Dose S-M.O.P. = 60 mg Poids : 106 kg

Nombre de séances : 21

Dose UVA = 88 J/cm² (réception)

RÉSULTATS

- disparition progressive du prurit, des lésions de grattage et des papules à partir de la 3^e séance ;
- effet secondaire : réapparition d'un prurit discret vers la 15^e séance.

B. RESULTATS

Le résultat a été jugé excellent sur la constatation de la disparition de tous les symptômes. Mais, bien sûr, l'insuffisance d'observations ne permet pas d'apporter de conclusion sur l'efficacité de la puvarthérapie.

Dermite séborrhéique

A. OBSERVATION

Monsieur HEP.... Y. 32 ans

Rappel clinique

Chez cet homme, dans les antécédents duquel on retrouve asthme et sinusite, dermite séborrhéique depuis l'âge de 18 ans, traitée par corticoïdes locaux.

L'effet du soleil est favorable, avec disparition des lésions lors de séjours à la mer ou en montagne. Cliniquement, dermite séborrhéique du visage, interscapulaire et une lésion médionasale.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids 61 kg

Nombre de séances : 21

Dose UVA : 85

Le traitement a été fait au rythme de 2 séances/semaine.

Résultats

- après un mois de traitement (10 séances), amélioration de la région interscapulaire et des sillons naso-géniaux ;
- très amélioré en 21 séances : l'érythème avait disparu, les squames étaient presque inexistantes ;
- le passage à la fréquence d'une séance par semaine s'est accompagné d'une rechute presque immédiate. Après 3 séances, le patient a repris le traitement 2 fois par semaine et 40 mg de 8-M.O.P. au lieu de 30 mg.

Des vacances en montagne avant la reprise du traitement ont permis le blanchiment de la dermatose ; le résultat s'est maintenu 2 mois (19 séances) ; puis des lésions sont réapparues, notamment au niveau du visage.

B. RESULTATS ET DISCUSSION

Le très bon résultat obtenu après le traitement d'attaque ne s'est pas maintenu ; pendant le nouveau traitement d'attaque effectué, la rechute constatée nous permet de dire que la dermatose a échappé au traitement.

DALH et REYMANN (2) rapportent les résultats de la photochimiothérapie orale dans 3 cas de dermite séborrhéique récidivante, évoluant depuis 12, 7 et 3 ans, et traitées par corticothérapie générale.

Dans 2 cas de dermite séborrhéique en traitement corticostéroïde au long cours, la disparition de l'érythème et l'arrêt progressif des corticoïdes systémiques ont été possibles ; les résultats se sont maintenus respectivement 9 et 6 mois sans rechute.

Dans le troisième cas, la dermite séborrhéique ayant récidivé après arrêt de la corticothérapie générale a été blanchie par la PUVA, puis a rechuté.

A. MATERIEL - METHODES

1. Malades étudiés

Nous avons traité 3 jeunes hommes présentant :

- une acné vulgaire (2 cas) ;
- une acné conglobata (1 cas).

Dans tous les cas, les traitements locaux et généraux ont été arrêtés avant le début de la photochimiothérapie.

2. Evaluation des résultats

- excellent : disparition des comédons, des papulo pustules, des kystes ;
- moyen : diminution du nombre des éléments ;
- passable : diminution de la réaction inflammatoire ;
- échec : aucune modification.

3. Protocole

Il est le même que celui qui a été utilisé dans les autres dermatoses.

B. OBSERVATIONS

Monsieur LAC.... T. 16 ans Observation n° 1

Rappel clinique

- acné vulgaire du visage depuis un an ;
- psoriasis vulgaire depuis l'âge de 5 ans qui a motivé la photochimiothérapie.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 55 kg
Nombre de séances : 31
Dose UVA = 140 J/cm² (réception)

Résultats

- petite amélioration de l'élément inflammatoire à la 7e séance ;
- au cours du traitement, l'évolution de l'acné n'a pas été modifié ;
- en fin de traitement, légère amélioration ; il persistait cependant de nombreux comédons ;
- effets secondaires : nausées et vomissements.

Monsieur LÉV.... D. 28 ans Observation n° 2

Rappel clinique

- acné vulgaire du visage et du dos depuis l'âge de 16 ans ;
- lésions papulo pustuleuses et quelques kystes actuellement.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 30 mg Poids : 55 kg
Nombre de séances : 13
Dose UVA : 44 J/cm²

Résultats

- amélioration des lésions pustuleuses à la 9e séance ;
- en fin de traitement, légère amélioration ; persistance des comédons.

Monsieur CLE.... J. 18 ans Observation n° 3

Données cliniques

- acné depuis l'âge de 15 ans, actuellement à type d'acné conglobata chez ce jeune homme qui est en contact avec les graisses ;
- lésions pustuleuses du visage et du dos descendant jusqu'à la région fessière, débordant sur les épaules et atteignant la région thoracique supérieure ;
- les nombreux traitements antérieurs se sont tous soldés par un échec après une première phase d'amélioration.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 71 kg
Nombre de séances : 9
Dose UVA = 24,5 J/cm²

Résultats

- amélioration des lésions.

5. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons obtenu, chez ces trois sujets, deux résultats passables où seule la réaction inflammatoire a diminué et un échec.

C'est une notion presque universelle de croire que le soleil est bénéfique dans l'acné vulgaire modérée. On conseille aux patients d'aller le plus possible au soleil. Certains dermatologues préconisent les ultraviolets. MILLS et KLIGMAN (4) ont essayé de dégager la valeur thérapeutique de traitements ultraviolets divers. Leurs résultats ne vérifient pas cette croyance courante que les radiations ultraviolettes sont très bénéfiques. Dans leur étude, ils ont étudié plusieurs groupes :

- groupe I : lampes solaires fluorescentes (UVB)
- groupe II : lumière noire (UVA)
- groupe III : association UVB et UVA
- groupe IV : photochimiothérapie avec administration de 600 mg de demeclocycline hydrochloride chaque jour et irradiation ultraviolette deux fois par semaine
- groupe V : photosensibilisation avec le goudron
- groupe VI : photosensibilisation avec le 8-M.O.P. appliqué localement.

En aucun cas, le nombre de comédons n'a été réduit. Une amélioration modeste a été observée avec les UVB, un peu plus importante avec l'association UVA-UVB. Les UVA n'ont eu que peu d'effet.

Le traitement utilisant l'application de goudron et les UVA aggrave beaucoup l'acné et est notablement comédogène.

L'application locale de 8-M.O.P. suivie d'une irradiation d'UVA n'est ni nuisible, ni salutaire. La photochimiothérapie orale n'a pas été étudiée par ces auteurs, mais il semble que les résultats soient assez semblables à ceux de la photosensibilisation locale par le 8-M.O.P.

Dans l'étude de MILLS et KLIGMAN, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe IV.

Certains auteurs (WEBER, 1977 ; WACHTL, 1975 ; MORTAZAWI et OBERSTE-LEHN, 1973-1975) ont publié de bons ou très bons résultats, obtenus avec la photochimiothérapie locale.

LYNCH et coll. (3) ont utilisé la photochimiothérapie orale chez des sujets présentant une acné conglobata avec une réponse nulle ou passable.

SIDI et coll. (6) ont constaté que les applications locales aussi bien que la seule ingestion de Xanthotoxine entraînaient une hypertrichose peu esthétique qui s'étendait à toutes les régions pilaires et pouvait même apparaître sous forme de duvet sur des régions habituellement glabres.

Ils ont ainsi traité plus de 50 malades atteints de pelades ophiasiques ou décalvantes totales par les extraits d'ammi majus seuls ou associés aux hormones corticoïdes. Ils ont rapporté l'efficacité de la Méladinine en solution associée à une administration orale de Méladinine. Dans la plupart des cas, la repousse a apparu dès le deuxième mois en certains points du cuir chevelu et s'étendait progressivement.

Ils ont toutefois constaté un nombre relativement important de récurrences.

D'autres auteurs (SAVITT L.E., 1954 ; SEIF EL NASR H. et EL HEFNAWI, 1963 ; DE LA CUESTA ALMONACID) ont confirmé cette action dans le traitement des pelades.

Les observations cliniques publiées suggèrent que l'association psoralène-UVA aurait une action directe sur follicule pileux.

Maladies de surcharge

AMYLOSE CUTANEE

A - OBSERVATION

Madame SAI.... M. - 30 ans

Rappel clinique

- Apparition d'une amylose cutanée au niveau du dos il y a 7 à 8 ans.
- Extension à la région médiathoracique datant de quelques mois.
- Prurit important, accru par l'hypersudation.
- Traitement par dermocorticoïdes sans succès.

Un examen histologique a été fait avant et après traitement.

Photochimiothérapie

Peau : type IV
Dose 8-MOP = 40 mg Poids : 71 kg
Nombre de séances : 17
Dose UVA = 77 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

- Cliniques

- . Diminution du prurit dès la 5ème séance.
- . A la fin du traitement, disparition du prurit et des signes cliniques, sauf au niveau lombaire où persistaient quelques éléments prurigineux par intermittence.

- Histologiques

Outre les modifications épidermiques et dermiques habituellement rencontrées après photochimiothérapie, on notait, avec les colorations standard, la persistance d'amas de substance éosino-phile près de la jonction dermo-épidermique ; les colorations spécifiques ont confirmé la nature amyloïde de cette substance.

B - RESULTATS

Si une guérison clinique paraissait avoir été obtenue, elle n'a pas paru assurée sur le plan histologique puisqu'il persistait des dépôts de substance amyloïde sur le prélèvement.

La réapparition, deux mois après l'arrêt du traitement, d'un prurit, moins intense cependant que la première fois, et des lésions cliniques a fait reprendre un traitement : le prurit a disparu en 10 séances ; il ne subsistait aucune lésion clinique. Un nouvel examen histologique après traitement a encore révélé la présence de dépôts amyloïdes.

MUCINOSE FOLLICULAIRE

A - MATERIEL - METHODES

1)- Malades étudiés :

Nous avons traité 7 personnes, 3 hommes et 4 femmes, dont 6 présentaient une mucinose folliculaire associée à un mycosis fongique.

La mucinose folliculaire a été affirmée cliniquement et dans certains cas histologiquement.

2)- Evaluation des résultats :

Le résultat clinique a été évalué selon les critères suivants : aspect des micropapules folliculaires, aspect de l'état pileux (repousse, stabilisation).

Du point de vue histologique, nous avons observé l'infiltration mucineuse avant et après traitement chez 2 malades.

3)- Protocole :

Le malade qui ne présentait pas de mycosis fongoïde associé a subi le traitement habituel.

B - OBSERVATIONS

Les observations concernant les malades présentant une mucinose folliculaire associée à un mycosis fongoïde sont rapportées dans le chapitre "Mycosis fongoïde".
Il s'agit des observations n° 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Seuls 2 des malades ont eu une biopsie avant et après traitement.

Monsieur TAB... H. (cas n° 1 dans M.F.)

En fin de traitement, les colorations spécifiques confirment l'infiltration mucineuse sur deux prélèvements (tronc, doigt).

Madame PAI... M.L. (cas n° 6 dans "M.F.")

Lors de son second traitement, l'examen histologique a montré la persistance des lésions de mucinose. (Prélèvement au niveau d'un sourcil et de la lésion cervicale).

- u -

Monsieur KIE... M. 62 ans. Observation n° 7

Rappel clinique :

- Mucinose folliculaire évoluant depuis 9 ans.
- Lésions profuses sur le tronc, les membres (chute des poils au niveau des avant-bras), le cuir chevelu et le pubis (plaques érythémato-squameuses).

- Prurit intense.
- La recherche d'une hémato dermie ou autre réticulose maligne a été négative.

L'histologie a confirmé la mucinose folliculaire (avant-bras, cuir chevelu).

Photochimiothérapie :

Peau : type IV
Dose 8-MOP = 40 mg Poids : 69 kg
Nombre de séances : 30
Dose UVA = 116 J/cm².

Résultats :

- Echec du traitement, tant sur le prurit que sur les lésions cliniques ; pas de biopsie en fin de traitement.
- Effets secondaires : nausées, épisodes de photophobie (malgré le port des lunettes de protection).

C - RESULTATS

La photochimiothérapie semble inefficace sur l'infiltration mucineuse. Dans la plupart des cas, il n'y a pas eu de modifications.

Du point de vue clinique, la repousse partielle des sourcils a pu être observée dans un cas (n° 2). Dans les autres cas, nous avons observé aucun changement.

D'un point de vue histologique, les deux cas étudiés présentaient toujours des signes de mucinose folliculaire, après respectivement 39 et 30 séances.

A. OBSERVATION

Monsieur GIS.... S. 31 ans

Rappel clinique

- mastocytose de l'adulte à type d'urticaire pigmentaire évoluant depuis 4 ans ; aucun signe associé ;
- le sujet présente par ailleurs des céphalées depuis l'âge de 16 ans ; il est impossible de les rattacher à la mastocytose ;
- un examen histologique a été fait avant et pendant le traitement.

Photochimiothérapie

Peau : type III
Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 71 kg
Nombre de séances : 34
Dose UVA = 195 J/cm² (réception)

Evaluation des résultats

• cliniques

- en cours de traitement, d'un point de vue subjectif, le malade se sentait incontestablement amélioré et en particulier sur les céphalées ; d'un point de vue objectif, cliniquement, le malade paraissait amélioré, les lésions étant moins infiltrées après frottement ;
- après 35 séances, état stationnaire ; persistance des lésions qui apparaissaient toujours hyperpigmentées ; en outre, apparition de névralgies cervico occipitales ;
- effets secondaires : nausées, asthénie, xérose cutanée très importante des membres.

• histologiques

- pendant le traitement, à la 15e séance, l'examen histologique (coloration par le bleu de toluidine) a montré la persistance d'un nombre très élevé de mastocytes dispersés dans le tissu

conjonctif du derme papillaire et superficiel ou groupés autour des vaisseaux du derme superficiel ;

- à la 21e séance, l'examen a montré les signes histologiques observés habituellement au cours de la photochimiothérapie, mais sur ce prélèvement le nombre de mastocytes était normal (cependant a été levé un doute quant à la nature du prélèvement).

B. RESULTATS

Le traitement a été inefficace sur les lésions que présentait ce malade, le signe de Darier étant encore positif après 34 séances.

Il semble que la photochimiothérapie n'ait pas eu ou ait eu peu d'action sur l'infiltrat mastocytaire.

Verrues séborrhéiques

A. OBSERVATION

Madame ROL.... H. 51 ans

Rappel clinique

Verrues séborrhéiques depuis l'âge de 10 ans, n'ayant cessé d'augmenter en nombre au niveau du tronc et du cou.

Photochimiothérapie

Peau : type III

Dose 8-M.O.P. = 40 mg Poids : 70,kg

Nombre de séances : 20

Dose UVA = 82 J/cm² (réception)

Résultats

- aucun effet, les verrues séborrhéiques étant encore toutes présentes, bien que desséchées comme le revêtement cutané (xérose cutanée), mais n'ayant aucune tendance à s'exclure spontanément ou au grattage ;
- effets secondaires : nausées, apparition d'un oedème des chevilles et des poignets quelques heures après les séances, plusieurs fois au cours du traitement.

B. RESULTATS et DISCUSSION

La photochimiothérapie orale n'a donné aucun résultat dans les verrues séborrhéiques.

Nous n'avons pas traité de sujets présentant d'autres types de verrues. D'après la littérature, la photochimiothérapie associant l'application locale de Méléadinine à l'irradiation ultraviolette aurait un effet bénéfique sur les verrues vulgaires, les verrues planes, l'épidermodysplasie verruciforme et même les verrues plantaires (JUNG et SCHOENIAN, 1976 - MENNE, 1976 - SCHULE - 1974 ; WACHTL - 1975).

BIBLIOGRAPHIE

1. COUSSA M.S.
Traitement du psoriasis par photochimiothérapie orale.
A propos de 100 observations. Thèse Médecine Lyon, 1977,
p. 46.
2. DALH K.B., REYMANN F.
Photochemotherapy in erythrodermic seborrhoic dermatitis
(letter to the Editor)
Arch. Dermatol (1977) 113 : 1295-1296.
3. LYNCH W.S., MARTIN J.S., ROENIGK H.H.
Clinical results of photochemotherapy. The Cleveland
Clinic experience
Cutis (1977) 20 : 477-480.
4. MILLS O.H., KLIEMAN A.M.
Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of acne
vulgaris.
Arch Dermatol (1978) 114 : 221-223.
5. SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J.
Traitement des pelades décalvantes par les extraits d'ammi
majus.
Presse Médicale (1955) 63 : 458-459.
6. SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J., PLANAT P.
"Dyschromies et vitiligo. Leur traitement".
Monographie. Expansion Scientifique Française (1957).

**Autres applications
de la photochimiothérapie orale**

AUTRES APPLICATIONS DE LA PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE

(Revue de la Littérature)

LYNCH et Coll. ont essayé la photochimiothérapie orale dans d'autres dermatoses que celles que nous venons d'étudier.

- Cinq patients présentant un pityriasis rubrapilaire ont été traités ; réponse partielle chez l'un des sujets uniquement.
- Résultat nul chez un sujet présentant une maladie de Darier.

Mécanismes d'action de la photochimiothérapie orale

MECANISMES D'ACTION DE LA PHOTOCHEMIOOTHERAPIE ORALE (Hypothèses)

(13)

La photochimiothérapie orale permet de traiter efficacement des dermatoses très variées dont la pathogénie n'est certainement pas univoque.

Ainsi, elle permet d'obtenir la réapparition de mélanocytes fonctionnels dans l'épiderme vitiligineux où ceux-ci ne sont plus identifiables. Au contraire, au cours du lichen plan et du mycosis fongoïde, elle permet d'obtenir la disparition de l'infiltrat cellulaire dermique qui caractérise ces deux affections. Ces différents effets paraissent donc a priori contradictoires. Les mécanismes d'action de la photochimiothérapie orale sont d'autant plus difficiles à envisager :

- que la pathogénie de la plupart des dermatoses qu'elle permet de traiter est inconnue ;
- que le métabolisme des psoralènes in vivo est mal précisé ;
- que nous ne connaissons quetrès mal les effets cellulaires et subcellulaires de l'association psoralènes-UVA.

Il est néanmoins possible d'émettre des hypothèses en se fondant sur les données expérimentales (biochimiques et ultrastructurales) concernant les modifications induites par l'association psoralène-UVA.

En effet, il est établi qu'en présence d'ultraviolets longs, les psoralènes sont capables de se combiner aux bases pyrimidiques des chaînes de l'ADN. La combinaison peut ne porter que sur une seule chaîne (liaison monofonctionnelle) ou sur les deux chaînes de la double hélice (liaison bifonctionnelle). Dans ce dernier cas, se trouve réalisé un pont unissant les deux chaînes.

Les conséquences de ces modifications chimiques, que l'on peut considérer comme le substratum à l'échelon moléculaire de l'action de la photochimiothérapie orale sont multiples :

- modification et altération du processus de replication de l'ADN, de la division cellulaire ;
- modification de la synthèse protéique. Les altérations nucléaires et nucléolaires observées dans la peau humaine traitée par l'association psoralène-UVA ne sont probablement que la traduction biochimique de ces modifications à l'échelon moléculaire. On peut alors concevoir que des altérations importantes de l'activité métabolique cellulaire puissent résulter d'un tel traitement.

Du fait de la pénétration en profondeur (derme moyen) des UVA, des structures anatomiques très diverses de la peau sont soumises à l'action conjuguée des psoralènes et des UVA.

Ainsi, les études histologiques et ultrastructurales montrent des altérations du derme, en particulier du réseau élastique, mais également des fibroblastes et des vaisseaux. Il semble même que les lymphocytes circulants du sang périphérique soient modifiés au cours de la photochimiothérapie orale.

En fonction des données précédemment énoncées et des diverses conceptions pathogéniques concernant les affections que l'on peut traiter par la photochimiothérapie, nous envisageons cas par cas quels sont les mécanismes d'action possibles de cette dernière. La liste des hypothèses énoncées n'est pas limitative.

I. PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE ET VITILIGO (14)

Le mécanisme de la repigmentation induite ou post-thérapeutique du vitiligo est inconnu. La provenance des mélanocytes qui recolonisent les zones achromiques n'a jamais pu être précisée.

Certaines hypothèses peuvent être formulées :

- réactivation des mélanocytes dormants ;
- induction d'une capacité accrue de prolifération dans la population mélanocytaire ;
- colonisation de l'épiderme à partir d'un pool de mélanocytes des follicules pileux.

1° - Les observations d'ORTONNE et coll. (14) sont en faveur de l'origine folliculaire des mélanocytes qui recolonisent l'épiderme vitiligineux.

Des mélanocytes de grande taille possédant une activité dopa-oxydasique importante sont présents au niveau de la collette d'extension des îlots de repigmentation ainsi qu'au niveau des follicules pileux localisés au sein des îlots de repigmentation. Au niveau de certains follicules pileux, il existe une accumulation importante de ces "grands mélanocytes" qui entourent totalement le bulbe. Au niveau de la plupart des follicules pileux, des mélanocytes sont constamment observés au niveau de l'infundibulum, mais surtout au niveau de la partie moyenne du follicule pileux.

Il a été aussi constaté que les mélanocytes synthétisent des mélanosomes qui ont une taille légèrement supérieure à celle des mélanosomes synthétisés par les mélanocytes de la peau saine environnante. Or, il est établi que les mélanocytes folliculaires synthétisent des mélanosomes un peu plus gros que ceux des mélanocytes épidermiques. D'autre part, ZAYNOUN (28) a démontré que la photochimiothérapie orale ne modifie ni la taille des mélanosomes synthétisés par les mélanocytes normaux, ni leur mode de packaging dans les kératinocytes épidermiques. Toutefois, la différence de taille que nous avons observée entre les mélanosomes des îlots de repigmentation et les mélanosomes de la peau saine avoisinante n'est pas statistiquement significative ; le mode de groupement des mélanosomes ne diffère pas significativement entre la peau repigmentée. et la peau saine de voisinage.

ORTONNE et coll. suggèrent que la repigmentation du vitiligo induite par la PUVA pourrait s'effectuer de la manière suivante :

- phase I : prolifération des mélanocytes folliculaires ;
- phase II : migration de ces mélanocytes le long du follicule pileux jusqu'à l'infundibulum ;
- phase III : migration dans l'épiderme avoisinant et propagation d'une manière centrifuge.

Phase I

Leur étude ne précise pas par quel mécanisme les mélanocytes s'accumulent au niveau de certains follicules pileux. Une étude systématique de coupes semi fines et en microscopie électronique des follicules pileux au sein des îlots de repigmentation devrait permettre de préciser ce point. Il n'est pas impossible de penser qu'à ce niveau les mélanocytes prolifèrent par mitose.

En effet, il semble établi qu'il existe un réservoir de mélanocytes au niveau des follicules pileux. Chez la souris C57 black, des observations ultrastructurales suggèrent que des mélanocytes survivent en se dédifférenciant pendant les phases catagène et télogène, puis qu'ils prolifèrent par mitose, se redifférencient et repeuplent le bulbe pendant le début de la phase anagène (25). Le mode d'action de la PUVA sur ce réservoir mélanocytaire reste à préciser. Toutefois, plusieurs observations cliniques suggèrent que l'association psoralène-UVA aurait une action directe sur le follicule pileux. Ainsi, des cas d'hypertrichose localisée ont pu être observés chez des malades traités par photochimiothérapie orale (4, 15, 23). De plus, cette méthode aurait permis d'obtenir des résultats appréciables dans le traitement de la pelade (22, 26).

L'observation de la repigmentation de cheveux blancs à la suite d'une "lucite" suggère également une action directe des ultraviolets sur la population mélanocytaire des follicules pileux (1).

La surveillance clinique régulière paraît montrer que la repigmentation du vitiligo procède par "vagues successives". A des phases d'augmentation rapide de la taille des îlots de repigmentation paraissent succéder des phases où ces stigmates de repigmentation paraissent stabilisées. Il ne s'agit bien sûr que d'une impression subjective qui, si elle était confirmée par des données quantitatives précises, pourrait être interprétée comme un argument en faveur de l'origine folliculaire de la repigmentation du vitiligo.

Phase II

En ce qui concerne la migration des mélanocytes le long des follicules pileux vers l'infundibulum puis l'épiderme, divers arguments expérimentaux semblent prouver la réalité de ce phénomène. Après dermabrasion du cuir chevelu, visant à détruire les mélanocytes de l'épiderme et de l'infundibulum, des mélanocytes réapparaissent au niveau de l'infundibulum 10 jours après le geste chirurgical (24). Ces mélanocytes ont donc migré des parties profondes du follicule pileux. L'interprétation fournie par les auteurs pour expliquer la repigmentation diffère sensiblement de notre hypothèse. Ceux-ci pensent que la source des mélanocytes responsables de la repigmentation se situe au niveau de la partie moyenne du follicule pileux où existeraient des mélanocytes amélaniques qui se diviseraient, acquièreraient la capacité de synthétiser la mélanine et se transformeraient ensuite en mélanocytes hypertrophiques. Un tel schéma ne paraît pas pouvoir être appliqué

à la repigmentation du vitiligo induite par la photochimiothérapie orale, puisque ORTONNE a observé une accumulation de mélanocytes hypertrophiques à la partie profonde du bulbe. C'est donc à ce niveau que la prolifération mélanocytaire lui paraît se situer.

Phase III

Dans son hypothèse, la troisième phase du processus de repigmentation correspond à la migration intra-épidermique des mélanocytes hypertrophiques. L'existence d'un phénomène analogue a été mis en évidence pour expliquer la repigmentation de l'épiderme après dermabrasion du cuir chevelu. Ainsi, 8 à 10 jours après la destruction épidermique, il est possible d'observer au niveau de l'épiderme en régénération des mélanocytes hypertrophiques, 2 à 3 fois plus gros que les mélanocytes normaux, avec un gros corps cellulaire, des dendrites allongés et une intense activité dopa oxydasique (24). Ces mélanocytes hypertrophiques peuvent être comparés par leur taille et par leur équipement enzymatique aux mélanocytes qui ont été observés à la partie profonde et moyenne des follicules pileux et dans la collerette d'extension des îlots de repigmentation. L'étude ultrastructurale montre que ces mélanocytes sont plus actifs que ceux de la peau saine avoisinante.

Il semble que seule une migration centrifuge des mélanocytes partant de l'infundibulum pileux, dirigée vers la peau achromique environnante explique la progression de la repigmentation. En effet, sur des coupes sériées semi fines, ou en microscopie électronique, ORTONNE et coll. n'ont jamais observé de mitoses mélanocytaires au niveau de l'épiderme interfolliculaire en voie de repigmentation.

Les mélanocytes hypertrophiques ne sont électivement observés dans l'épiderme interfolliculaire qu'au niveau de la collerette d'extension des îlots de repigmentation. Ceci suggère que de telles cellules poursuivent leur migration pour ne d'arrêter qu'au niveau des zones achromiques, si l'on admet l'hypothèse qui a été formulée précédemment. Enfin, les mélanocytes situés au centre des îlots de repigmentation, quoique plus actifs que les mélanocytes de la peau saine environnante, ont une taille normale. Si l'on admet que ces mélanocytes ont correspondu initialement aux mélanocytes hypertrophiques, il faut postuler que leur taille a diminué lorsque ceux-ci ont été intégrés à l'épiderme. Nous n'avons aucune explication précise pour expliquer ces deux observations. Il est possible que ces deux phénomènes résultent de l'influence de l'environnement sur le mélanocyte.

Les données morphologiques rapportées dans le travail (14) suggérant que les follicules pileux pourraient être la source de la repigmentation induite par la PUVA au cours du vitiligo doivent être rapprochées d'observations cliniques et ultrastructurales qui vont dans le même sens. En effet, dans la grande majorité des cas, les premiers signes de repigmentation du vitiligo, que celle-ci soit spontanée ou induite par diverses thérapeutiques, apparaissent autour des follicules pileux sous la forme d'îlots circulaires qui s'étendent d'une manière centrifuge (7). Les zones dépourvues de follicules pileux (région palmo-plantaires, muqueuses) ne repigmentent que très difficilement. L'atteinte des poils au niveau des plaques de vitiligo, qui se manifeste sous la forme d'une leucotrichie, est en général de mauvais pronostic en ce qui concerne la repigmentation (5). De plus, des greffes de poils pigmentés au sein de lésions de vitiligo résistantes à toute thérapeutique ont été suivies de l'apparition d'îlots de repigmentation centrés par le greffon qui se sont secondairement étendus pour coloniser l'épiderme vitiligineux (8).

2° - Une des autres hypothèses concernant la repigmentation du vitiligo suggère la réactivation de mélanocytes qui persisteraient à l'état inactif au sein des plaques de vitiligo. Cette hypothèse ne peut actuellement être défendue que si l'on admet que les "cellules indéterminées" (7) encore appelées "cellules dendritiques" (12), que la microscopie électronique permet d'observer au niveau des régions vitiligineuses, appartiennent à la lignée mélanocytaire. Il faudrait également admettre que ces cellules indéterminées seraient capables de se redifférencier en mélanocytes. Cette filiation est loin d'être démontrée. Seule une étude ultrastructurale des modifications quantitatives des cellules dendritiques de l'épiderme lors de la dépigmentation du vitiligo suggère que les cellules indéterminées pourraient être des mélanocytes inactifs (12). Le seul argument que nous pouvons trouver dans nos observations en faveur de cette théorie est l'absence de "cellules indéterminées" dans les zones de repigmentation alors que celles-ci sont couramment observées dans l'épiderme vitiligineux. Dans l'hypothèse d'une réactivation d'hypothétiques "mélanocytes inactifs", on devrait observer après l'irradiation ultraviolette qui atteint l'ensemble de l'épiderme de nombreux mélanocytes isolés dispersés irrégulièrement au sein des plaques précédemment dépigmentées. ORTONNE et coll. n'ont jamais observé un tel aspect. De plus, un tel mécanisme ne permettrait pas d'interpréter l'aspect macroscopique de la repigmentation.

3° - L'hypothèse qui découle des observations ne peut concerner que la repigmentation induite par la photochimiothérapie orale. Elle devra être étayée par une étude histoenzymologique et ultrastructurale des follicules pileux afin de préciser le mode de prolifération des mélanocytes. Enfin, cette hypothèse ne peut prétendre interpréter tous les aspects de la repigmentation au cours du vitiligo. En effet, dans quelques cas, la repigmentation des zones achromiques paraît s'effectuer à partir de la peau saine environnante et non sur un mode périfolliculaire, comme chez les malades que nous avons étudiés.

II. PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE et MYCOSIS FONGOÏDE (16)

La photochimiothérapie orale a probablement un effet direct sur la prolifération des lymphocytes dans l'infiltrat dermique du M.F.

Le mécanisme de disparition n'est pas élucidé. Deux hypothèses peuvent être formulées :

- soit destruction des cellules de l'infiltrat ;
- soit altération des capacités de prolifération des cellules de l'infiltrat.

1. Les observations ultrastructurales faites dans notre étude (16) chez 5 sujets traités, fournissent des arguments morphologiques en faveur de la destruction cellulaire. Les aspects de la désintégration cellulaire sont trouvés seulement pendant la durée du traitement et non dans les biopsies antérieures au traitement. Approximativement, 50 % des cellules dermiques superficielles observées pendant le traitement montrent des signes de prônécrose et de nécrose. De telles modifications sont vues exclusivement dans le derme superficiel, ce qui suggère fortement que la photochimiothérapie est la cause de ces modifications.

L'étude des biopsies à des stades différents du traitement montre une progression des modifications cellulaires. Au début, l'espace périnucléaire est dilaté sans autre altération nucléaire ou cytoplasmique évidente. L'expansion de l'espace périnucléaire s'étend alors autour du noyau abolissant toute connection nucléocytoplasmique.

Cet aspect d'"infarctus cytoplasmique" représenterait le fait morphologique initial des dégâts cellulaires induits par la photochimiothérapie dans l'infiltrat dermique du M.F. et constituerait un signe de prénécrèse cellulaire.

Ensuite, le cytoplasme devient nécrotique et disparaît, laissant des noyaux lymphocytaires isolés avec parfois une frange de cytoplasme intact. Eventuellement, la nécrose nucléaire qui s'est produite parallèlement devient totale. Les débris cytoplasmiques et les restes nucléaires picnotiques sont éliminés par les macrophages.

Des vacuoles périnucléaires ont été observées dans l'épiderme psoriasique traité par photochimiothérapie orale (VUKAS et coll.) (27). Ceci pourrait être comparable à l'aspect que nous avons observé dans les lymphocytes dermiques superficiels dans le traitement du M.F. par PUVA. Cependant, nous n'avons pas observé d'énormes vacuoles entourant un noyau picnotique comme il a été décrit par VUKAS et coll. Les altérations notables de l'hétérochromatine observées dans quelques cellules suggèrent un défaut du métabolisme nucléaire mais l'interprétation précise est difficile.

Plusieurs autres études tendent à confirmer notre interprétation des modifications morphologiques. Les lymphocytes stimulés par la PHA et traités avec le psoralène et les ultraviolets montrent des signes de dégénérescence (vacuolisation cytoplasmique et picnose nucléaire) qui conduisent à la lyse cellulaire (SCHMOEKEL et coll.) (21).

2. Les lymphocytes semblent être plus disposés aux altérations induites par la PUVAthérapie pendant la phase de synthèse du DNA (20). Rapidement, les lymphocytes proliférants sont plus sensibles à l'action de la photochimiothérapie que les lymphocytes en phase de repos.

Les lymphocytes T de l'infiltrat du M.F. ont probablement une activité proliférative augmentée. Il a été établi que les cellules de Sezary se multipliaient dans la peau, plus fréquemment dans l'épiderme que dans le derme (18).

Cependant, les études faites chez nos malades montrent que le pourcentage des cellules en replication dans la peau est très bas, comparé à la densité totale de l'infiltrat. Il est donc peu probable que la PUVA exerce son influence destructive sur les cellules proliférantes seules.

3. Les modifications observées dans les cellules endothéliales des vaisseaux du derme superficiel, semblables à celles observées par KUMAKIRI et coll. (10) ne peuvent pas être facilement corrélées avec l'amélioration des lésions du M.F. sous photochimiothérapie.

III. PHOTOCHIMIOThERAPIE ORALE ET LICHEN PLAN (17, 16)

L'étiologie du lichen plan est inconnue. Il est donc difficile de discuter sur le mode d'action de la photochimiothérapie dans ces conditions. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

- modification de l'antigénicité épidermique ;
- altération de la réactivité immunologique des lymphocytes sanguins circulants ;
- destruction des lymphocytes de l'infiltrat.

Un mécanisme auto immun a été suggéré.

Il a été postulé que, dans le lichen plan, les cellules épidermiques dégénérées stimulent une réponse inflammatoire rapide, entraînant une hydrolyse des corps colloïdes (BLACK) (2,3).

La transformation lymphocytaire a été démontrée dans les lymphocytes cultivés en présence d'extraits tissulaires de lichen plan (SARKANY et GAYLARDE) (19).

Plusieurs études ultrastructurales (JOHNSON et FRY, SARKANY et GAYLARDE, EBNER, MEDENICA et LORINEZ) (9, 19, 6, 11) semblent montrer que dans l'évolution du lichen plan les modifications épidermiques précèdent les modifications dermiques, en particulier l'apparition de l'infiltrat. Il a donc été suggéré que l'altération initiale était située dans le noyau des cellules de la couche germinative et se produisait pendant la première phase de la mitose. Ainsi, un antigène situé à ce niveau pourrait être à l'origine de la réponse immune cellulaire.

Selon cette hypothèse, deux facteurs principaux sont impliqués :

- l'apparition d'un nouvel antigène épidermique ;
- l'apparition d'un infiltrat dermique superficiel.

Les résultats ultrastructuraux chez nos malades suggèrent que la photochimiothérapie puisse agir sur ces deux facteurs.

Il est possible que les modifications nucléaires induites dans les kératinocytes peuvent modifier l'apparition d'un antigène épidermique hypothétique, responsable du développement du lichen plan.

La photochimiothérapie pourrait avoir une action directe destructive sur les lymphocytes. La progression des modifications cellulaires semble être identique à celle qui a été observée dans le mycosis fongoïde. Une séquence similaire des faits pourrait s'appliquer de la même façon aux cellules proliférantes du M.F. et à la plupart des lymphocytes normaux du lichen plan. Cependant, notre expérience des modifications dans le lichen plan est limitée puisque l'étude n'a porté que sur un cas (16).

IV. PHOTOCHEMIOOTHERAPIE ORALE ET ECZEMA ATOPIQUE (13)

Les hypothèses sont les suivantes :

- modification de l'antigénicité épidermique ;
- altération de la réactivité immunologique des lymphocytes circulants.

V. PHOTOCHEMIOOTHERAPIE ORALE ET PELADE (13, 14)

La photochimiothérapie a probablement une action directe sur le follicule pileux.

Plusieurs observations cliniques sont des arguments en faveur de cette action. Des cas d'hypertrichose localisée ont pu être observés chez des malades traités par la photochimiothérapie orale (4, 15, 23) et locale (22). Des pelades ont pu être traitées avec des résultats appréciables (22, 26).

Toutes ces hypothèses sont considérées comme des bases de travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. BHUTANI L.K., MINOCHA Y.K., DHIR G.G., RAO D.S.
Repigmentation of hair following photosensitive dermatitis.
Dermatologica (1978), 156 : 101-104.
2. BLACK M.M.
The role of the epidermis in the histopathogenesis of
lichen amyloïdosis. Histochemical correlation.
Brit. J. Dermatol. (1971) 85 : 254.
3. BLACK M.M.
The pathogenesis of lichen planus.
Journal of Dermatology (1972) 86 : 302.
4. BRAUN-FALCO O., HOFMANN C., PLEWIG G.
Photochemotherapy of psoriasis : Clinical and histological
findings.
In "Psoriasis : Proceedings of the Second International
Symposium (FABBER E.M., COX A.J. eds), Yorke Medical
Books, New-York, p. 310-319 (1976).
5. DUTTA A.K., MANDAL S.B.
A clinical study of 650 vitiligo cases and their classification.
Ind. J. Derm. (1969) 14 : 103-111.
6. EBNER H.
Untersuchungen über die cellulare zusammensetzung des
Lichen ruber planus infiltrate.
Arch. Derm. Res. (1973) 247 : 309.
7. EL MOFTY
Vitiligo and psoralens.
Pergamon Press, Oxford, 1968.

8. FUGITA K.
Hair transplantation in Japan.
In Biology and Disease of the Hair (Kobori T., Montagna W. Eds), University Park Press, Baltimore USA,
p. 519-527 (1976).
9. JOHNSON F.R., FRY L.
Ultrastructural observations in lichen planus.
Arch. Dermatol (1967) 95 : 596.
10. KUMAKIRI M., HASHIMOTO K., WILLIS I.
Biological changes due to long wave ultraviolet irradiation on human skin : ultrastructural study.
J. of Invest. Derm. (1977) 69 : 392.
11. MEDENICA M., LORINEZ A.
Lichen planus : an ultrastructural study.
Acta Dermatovenere (1977) 57 : 55.
12. MISHIMA Y., KAWASAKI H., PINKUS H.
Dendritic cell dynamics in progressive depigmentation.
Arch Derm. Forsch (1972) 243 : 67-87.
13. ORTONNE J.P.
Mécanismes d'action de la photochimiothérapie orale en dermatologie
(non publié).
14. ORTONNE J.P., MAC DONALD D.M., MICOUD A., THIVOLET J.
Oral photochemotherapy in the treatment of vitiligo :
histoenzymological and ultrastructural study
(à paraître).
15. ORTONNE J.P.
Observations personnelles.
(rapportées dans cette thèse).
16. ORTONNE J.P., SCHMITT D., ALABIO A., THIVOLET J.
Oral photochemotherapy in lichen planus and mycosis fungoides : ultrastructural modifications of the infiltrating cells.
(soumis à publication).

17. ORTONNE J.P., THIVOLET J., SANNWALD C.
Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (L.P.) : Clinical results, histological and ultrastructural observations.
Brit. J. Dermatol. (à paraître).
18. SAGLIER-GUEDON I., PRUNIERAS M., DUREPAIRE R., GRUPPER C.
Preferential replication of Sezary cells in the epidermis.
Bull. Cancer (1977) 64 : 259.
19. SARKANY I., GAYLARDE P.M.
Ultrastructural and light microscopic changes of the epidermal junction.
Transactions St Johns Hosp. Derm. Soc. (London) (1971)
57 : 139.
20. SCHERER R., KERN D., BRAUN-FALCO O.
UVA induced inhibition of proliferation of PHA stimulated lymphocytes from humans treated with 8 methoxypsoralen.
Brit. J. Derm. (1977) 97 : 519.
21. SCHMDECKEL C., SCHERER R., KERN B., BRAUN-FALCO O.
The cytolytic effect of PUVA treatment on PHA stimulated human peripheral lymphocytes. Presented at the 4th European Meeting on Electron Microscopy Applied to cutaneous Pathology, Heidelberg, 6-7 mai 1977.
22. SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J., PLANAT P.
Dyschromies et vitiligo - Leur traitement.
Monographie. Expansion Scient. Frang., 1957.
23. SINGH G., LAL S.
Hypertrichosis and hyperpigmentation with systemic psoralen treatment.
Brit. J. Derm. (1967) 79 : 501-503.
24. STARICCO R.G.
The melanocytes and the hair follicle.
J. Invest. Derm. (1960) 35 : 185-194.
25. SUGIYAMA S., KUKITA A.
Melanocytes reservoir in the hair follicles during the hair growth cycle : an electron microscopic study.
In Biology and Disease of the Hair (KOBORI T., MONTAGNA W. eds) University Park Press, Baltimore USA - p. 181-200(1976).

26. THIVOLET J.

Observation personnelle.
(rapportée dans cette thèse).

27. VUKAS A., VEFL D., GLIGORA M.

Ultrastructural features of psoralen plus black light
induced successive changes in psoriatic cell.
Dermatologica (1977) 154 : 277.

28. ZAYNOUN S., KUNRAD K., GSCHNAIT F., WOLFF K.

The pigmentary response to photochemotherapy.
Acta Dermatovener. (Stockholm), 1977, 57, 431-440.

Conclusions

I - La photochimiothérapie, associant la prise orale de 8-méthoxypsoralène et l'exposition aux U.V.A. a été appliquée à des malades présentant des dermatoses variées :

- vitiligo et leucodermies
- mycosis fongoïde et parapsoriasis
- lichen plan
- eczémas et dyshidrose
- prurit essentiel, névrodermite, prurigo, dermite séborrhéïque, acné, pelade décalvante, maladies de surcharge, mastocytose, verrues séborrhéïques.

L'efficacité et la tolérance ont été appréciées dans ces différentes affections par un contrôle clinique, biologique, histologique, et, occasionnellement, ultrastructural.

II - Dans le vitiligo, 42 % de bons ou très bons résultats ont été obtenus. Ils sont comparables aux résultats obtenus avec psoralènes et bains de soleil, mais la méthode a l'avantage de pouvoir être utilisée toute l'année en n'importe quelle région. L'étude ultrastructurale et histoenzymologique fournit des arguments en faveur de l'origine folliculaire des mélanocytes au cours de la repigmentation.

Accessoirement, cette thérapeutique a pu être utilisée pour traiter d'autres leucodermies.

III - Dans le parapsoriasis en plaques et le mycosis fongoïde, les résultats sont semblables à ceux de la littérature. Ce moyen de traitement est une thérapeutique simple et efficace des stades cutanés précoces de l'affection, mais la stabilité des résultats est médiocre ou nulle.

IV - Dans le lichen plan, la photochimiothérapie orale est un traitement efficace, améliorant en même temps le prurit et les lésions cliniques ; les résultats se sont maintenus pendant le temps d'observation. L'histologie confirme la disparition de l'infiltrat

dermique superficiel. Une étude ultrastructurale a précisé les modifications dermiques et épidermiques après traitement.

V - Des résultats encourageants ont été obtenus dans les dermatoses suivantes :

dyshidrose
pelade décalvante
parapsoriasis en gouttes
eczéma microbien
prurigo.

VI - A l'opposé, les résultats ont été décevants ou nuls dans :

eczéma atopique
acné
dermite séborrhéïque
névrodermite
prurit essentiel
dermatoses de surcharge
amylose cutanée
mucinoïse folliculaire
mastocytose
verrues séborrhéïques.

VII - Le schéma thérapeutique que nous proposons n'entraîne que peu ou pas d'incidents immédiats. Les incidents rencontrés ont été étudiés.

Les effets secondaires à long terme ne peuvent pas être précisés actuellement.

Les nombreuses études théoriques réalisées jusqu'à ce jour n'impliquent pas à priori que cette thérapeutique puisse comporter des risques majeurs ; cependant un programme de recherche très approfondi est nécessaire pour compléter cette étude.

Vu, le Directeur de
l'U.E.R. Grange-Blanche

B. SALLE.

Le Président de la
Thèse :

J. THIVOLET.

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 5 juin 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des études médicales

D. GERMAIN.

